

BICYCLIC HETEROCYCLE-CONTAINING SULFONAMIDE AND SULFONIC ACID ESTER DERIVATIVE

Publication number: JP7165708 (A)

Publication date: 1995-06-27

Inventor(s): YOSHINO HIROSHI; YAMATO TAKASHI; OKAUCHI TATSUO; YOSHIMATSU KENTARO; SUGI NAOKO; NAGASU TAKESHI; OZAWA YOICHI; KOYANAGI NOZOMI; KITO KYOSUKE +

Applicant(s): EISAI CO LTD +

Classification:

- international: A61K31/40; A61K31/403; A61K31/404; A61K31/415; A61K31/416; A61K31/4178; A61K31/435; A61K31/4355; A61K31/44; A61K31/4427; A61K31/443; A61K31/4433; A61K31/4439; A61K31/4709; A61K31/635; A61P35/00; C07D209/08; C07D209/12; C07D209/30; C07D209/34; C07D209/42; C07D231/56; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D409/12; C07D471/04; C07D487/04; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/415; A61K31/416; A61K31/4164; A61K31/435; A61K31/4353; A61K31/44; A61K31/4427; A61K31/4709; A61K31/63; A61P35/00; C07D209/00; C07D231/00; C07D401/00; C07D403/00; C07D405/00; C07D409/00; C07D471/00; C07D487/00; (IPC1-7): A61K31/40; A61K31/415; A61K31/435; A61K31/44; A61K31/635; C07D209/04; C07D209/04; C07D209/04; C07D209/04; C07D209/08; C07D209/12; C07D209/30; C07D209/42; C07D213/60; C07D231/56; C07D233/84; C07D307/64; C07D333/34; C07D401/12; C07D401/12; C07D403/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D405/12; C07D409/12; C07D409/12; C07D471/04

- European: C07D209/08; C07D209/12; C07D209/30; C07D209/34; C07D209/42; C07D231/56; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D409/12; C07D471/04; C07D487/04

Application number: JP19940207568 19940831

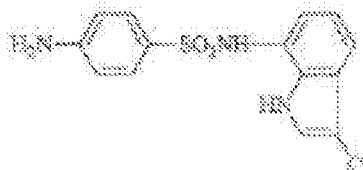
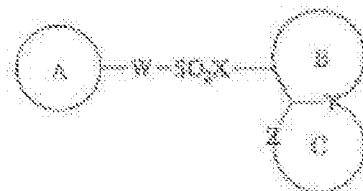
Priority number(s): JP19940207568 19940831; JP19930248614 19930910

Also published as:

JP3545461 (B2)
US5721246 (A)
F1952272 (A)
F1109690 (B1)

Abstract of JP 7165708 (A)

PURPOSE: To obtain a new sulfoneamide derivative having excellent antineoplastic activity and having a low-toxicity bicyclic hetero ring, and a new sulfonic acid ester derivative. **CONSTITUTION:** A compound of formula I [A ring is a monocyclic aromatic ring or a bicyclic aromatic ring; B ring is a 6-membered ring type unsaturated hydrocarbon or an unsaturated 6-membered heterocyclic ring containing one N as a hetero atom; C ring is a 5-membered heterocyclic ring containing 1 or 2 nitrogen atoms, wherein A to C rings may have substituent groups; W is a single bond or CH=CH; X is NR<1> or O; Y is C or N; Z is NR or N; ; R<1> and R<2> are each H or a lower alkyl, except (1) combination of A ring = m-ethylbenzene, W = a single bond, X=NH, B ring = methoxybenzene and C ring: an unsaturated pyrazole and (2) combination of A ring=4-(acetamide) benzene or 4-aminobenzene, W: a single bond, X=NH, B ring= an unsaturated benzene and C ring= an unsaturated pyrazole], e.g. 4-amino-N-(3-chloro-1H-indol-7-yl)benzenesulfonamide of formula II.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-165708

(43) 公開日 平成7年(1995)6月27日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 203/20		8217-4C		
A 6 1 K 31/40	A D U			
31/415				
31/435				
31/44				

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平6-267568	(71) 出願人	000000217 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(22) 出願日	平成6年(1994)8月31日	(72) 発明者	吉野 博 千葉県我孫子市つくし野2-4-7
(31) 優先権主張番号	特願平5-248614	(72) 発明者	大和 隆志 茨城県つくば市東新井34-6、グリーンパ レス中山306号
(32) 優先日	平5(1993)9月16日	(72) 発明者	関内 辰夫 茨城県つくば市稲荷前9-7、つくばね第 二寮203号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	吉松 賢太郎 茨城県土浦市乙戸南2-9-44

最終頁に続く

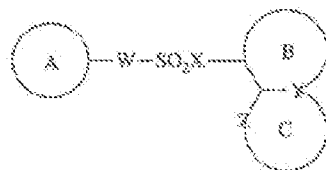
(54) 【発明の名称】 二環式ヘテロ環含有スルホンアミドおよびスルホン酸エステル誘導体

(57) 【要約】

【目的】 優れた抗腫瘍作用を有し低毒性の二環式ヘテロ環含有新規スルホンアミドおよびスルホン酸エステル誘導体とその製造法を提供する。

【構成】 一般式 (I)

【化1】



(I)

【式中、A環は置換基を有していてもよい単環式または二環式芳香環を、B環は置換基を有していてもよい6員環式不飽和炭化水素または窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、C環は置換基を有していてもよい窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、Wは単結合または-CH=CH-を、Xは-N(R¹)-または酸素原子を、Yは炭素原子または窒素原子を、Zは-N(R²)-または窒素原子を、R¹およびR²は同一または

異なって水素原子または低級アルキル基を意味する)で表わされるスルホンアミド誘導体およびスルホン酸エステル誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

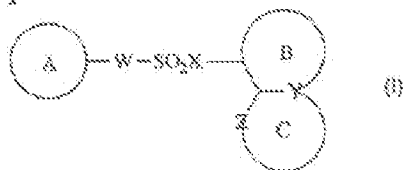
【効果】 低毒性で、優れた抗腫瘍活性を有する。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(式中、A環は置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、B環は置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む飽和6員ヘテロ環を、C環は置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、Wは単結合または —CH=CH— を、Xは $\text{—N(R}^1\text{)—}$ または炭素原子を、Yは炭素原子または窒素原子を、Zは $\text{—N(R}^1\text{)—}$ または炭素原子を、 R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、意味する。但し、(1) A環が4-メチルベンゼンであり、Wが単結合であり、Xが —NH— であり、B環がメトキシベンゼンであり、かつC環が無置換のイミダゾールである組み合わせ、(2) A環が4-(アセトアミド)ベンゼンまたは4-アミノベンゼンであり、Wが単結合であり、Xが —NH— であり、B環が無置換のベンゼンであり、かつC環が無置換のピラゾールである組み合わせ、を除く)で表わされるスルホンアミド誘導体およびスルホン酸エステル誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩。

【請求項2】 Wが単結合である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 Wが単結合であり、XおよびZがいずれも —NH— であり、かつYが炭素原子である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】 B環が置換基を有していてもよい、ベンゼンまたはピリジンである請求項1～3記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項5】 C環が置換基を有していてもよいピロールである請求項1～4記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項6】 A環が置換基を有していてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり、B環が置換基を有していてもよいベンゼンであり、C環が置換基を有していてもよいピロールであり、Wが単結合であり、かつXおよびZがいずれも —NH— である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項7】 下記の群から選ばれる請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(1) 4-アミノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

(2) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)

2

—4—(メタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド

(3) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)

—4-シアノベンゼンスルホンアミド

(4) 6-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—3-ピリジンスルホンアミド

(5) 3-クロロ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

(6) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)

—4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド

(7) N-(3,4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル)—4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド

(8) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)

—4—(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド

(9) 4-シアノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

(10) 4-カルバモイル-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

(11) 6-アミノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—3-ピリジンスルホンアミド

(12) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—4—(2-スルファモイルエチル)ベンゼンスルホンアミド

(13) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—4—[2—(メチルスルホニル)エチル]ベンゼンスルホンアミド

(14) 6-アミノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)—3-ピリジンスルホンアミド

(15) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—6-イソプロピルアミノ-3-ピリジンスルホンアミド

(16) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—6—[2—(ジメチルアミノ)エチル]アミノ-3-ピリジンスルホンアミド

(17) 3-シアノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

(18) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—4—(N-メチルメタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド

(19) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—4—[1—(メタンスルホンアミド)メチル]ベンゼンスルホンアミド

(20) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—6-シクロプロピルアミノ-3-ピリジンスルホンアミド

(21) N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)—5-メチル-3-ピリジンスルホンアミド

(22) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—4—(N-メチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

(23) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—4—(N-メチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

(24) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—4—(N-メチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

(25) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—4—(N-メチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

(26) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)—4—(N-メチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

50

23) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[2-(メタンサルホンアミド)エチル]ベンゼンサルホンアミド

24) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(スルファモイルメチル)ベンゼンサルホンアミド

25) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-チオカルバモイルベンゼンサルホンアミド

26) 5-ブロモ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-ピリジンサルホンアミド

27) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-エチルスルファモイル)ベンゼンサルホンアミド

28) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(エタンスルホンアミド)ベンゼンサルホンアミド

29) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルカルバモイル)ベンゼンサルホンアミド

30) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンゼンサルホンアミド

31) N-(3,4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(スルファモイルメチル)ベンゼンサルホンアミド

32) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルアセトアミド)ベンゼンサルホンアミド

33) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-ヒドロキシ-3-ピリジンサルホンアミド

34) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[2-(N-メチルメタンサルホンアミド)エチル]ベンゼンサルホンアミド

35) 4-カルバモイルメチル-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンサルホンアミド

36) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[(N-メチルメタンサルホンアミド)メチル]ベンゼンサルホンアミド

37) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-ヒドロキシベンゼンサルホンアミド

38) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-5-スルファモイル-2-ピリジンサルホンアミド

39) 6-アセトアミド-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンサルホンアミド

40) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-1-メチル-4-イミダゾールサルホンアミド

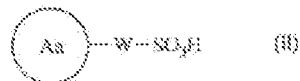
41) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-ホルムアミド-3-ピリジンサルホンアミド

42) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)

ル)-5-スルファモイルメチル-2-ピリジンサルホンアミド

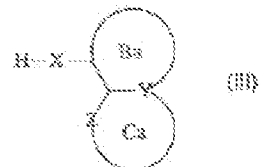
【請求項8】 一般式 (II)

【化2】



(式中、A a 環は保護されていてもよい請求項1記載のA環を意味し、Wは請求項1記載と同じ意味を示す)で表わされるスルホン酸またはその反応性誘導体と一般式 (III)

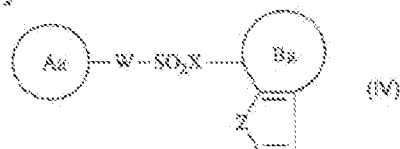
【化3】



(式中、X、YおよびZは請求項1記載と同じ意味を示し、B a 環は保護されていてもよい請求項1記載のB環を、C a 環は保護されていてもよい請求項1記載のC環を意味する)で表わされる化合物を反応させ、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。

【請求項9】 一般式 (IV)

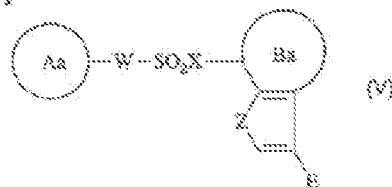
【化4】



(式中、A a 環およびB a 環は請求項8記載と同じ意味を示し、W、XおよびZは請求項1記載と同じ意味を示す)で表わされる化合物をハロゲン化剤と反応させ、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。

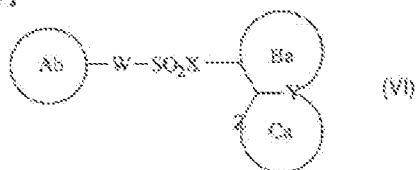
【請求項10】 一般式 (V)

【化5】



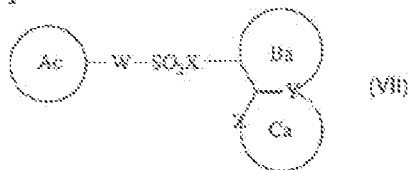
(式中、A a 環およびB a 環は請求項8記載と同じ意味を示し、W、XおよびZは請求項1記載と同じ意味を示し、Eは脱水によりシアノ基へ変換可能な置換基を意味する)で表わされる化合物を脱水剤と反応させ、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。

【請求項1】 一般式 (VI)
【化6】



(式中、Ab環は還元によりアミノ基へ変換可能な置換基を有する、保護されていてもよい請求項1記載のA環を意味し、Ba環およびCa環は請求項8記載と同じ意味を、W、X、YおよびZは請求項1記載と同じ意味を示す)で表わされる化合物を還元剤と反応させ、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。

【請求項12】 一般式 (VII)
【化7】



(式中、Ac環は置換基を環上または置換基中に有する、保護されていてもよい請求項1記載のA環を意味し、Ba環およびCa環は請求項8記載と同じ意味を、W、X、YおよびZは請求項1記載と同じ意味を示す)で表わされる化合物を求核剤と反応させ、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。

【請求項13】 請求項1記載のスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体、あるいはその薬理学的に許容される塩を有効成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なスルホンアミドまたはスルホン酸エステル誘導体、その製造法及び該化合物を有効成分とする医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 癌の化学療法剤として従来用いられているものには、アルキル化剤のサイクロホスファミド、代謝拮抗剤のメトトレキサート、フルオロウラシル、抗生物質のアドリアマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、植物由来のビンクリスチン、エトポシド、金属錯体のシスプラチンなど多くの薬剤があるが、いずれもその抗腫瘍効果は不十分であり、新しい抗腫瘍剤の開発が切望されている。

【0003】 また、芳香族スルホンアミド系抗腫瘍性化合物としては、4-アミノベンゼンスルホンアミド誘導体(特公昭43-3993)、2-スルファニルアミド-キノ

6

キサリン誘導体(特開昭62-426)およびN-(2-アミノノ-3-ヒリジニル)ベンゼンスルホンアミド誘導体(特開平5-39256)が報告されている。芳香族スルホン酸エステル系抗腫瘍性化合物についてはまだ報告がない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、優れた抗腫瘍活性を有し、従来の抗腫瘍性化合物とは基本骨格が異なる新規スルホンアミド誘導体および新規スルホン酸エステル誘導体の提供を目的とする。さらに該化合物の製造法および該化合物を有効成分とする医薬組成物をも提供することを目的とする。

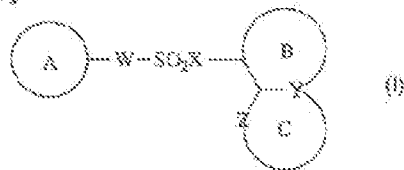
【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記課題に鑑み、優れた抗腫瘍性化合物を求めて鋭意研究を行ってきた結果、二環式ヘテロ環を有する新規スルホンアミド誘導体および新規スルホン酸エステル誘導体が優れた抗腫瘍活性を有し、かつ低毒性であることを見出し、本発明を完成した。

20 【0006】 すなわち、本発明は一般式(1)

【0007】

【化8】



【0008】 (式中、A環は置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、B環は置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、C環は置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む6員ヘテロ環を、Wは単結合または-CH=CH-を、Xは-N(R')-または酸素原子を、Yは酸素原子または窒素原子を、Zは-N(R')-または窒素原子を、R'およびR''は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、意味する。但し、(1) A環が4-メチルベンゼンであり、Wが単結合であり、Xが-NH-であり、B環がメトキシベンゼンであり、かつC環が無置換のイミダゾールである組み合わせ、(2) A環が4-(アセトアミド)ベンゼンまたは4-アミノベンゼンであり、Wが単結合であり、Xが-NH-であり、B環が無置換のベンゼンであり、かつC環が無置換のピラゾールである組み合わせ、を除く)で表わされるスルホンアミド誘導体およびスルホン酸エステル誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩に関する。

【0009】 上記一般式(1)において、A環の意味する「置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環」とは、芳香族炭化水素、または窒素原子、酸素原

子および硫黄原子のうち少なくとも1個を含む芳香族ヘテロ環であり、当該環上には置換基1〜3個があってもよい。A環に含まれる主な芳香環を例示すると、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、プタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾールなどがある。上記芳香環は置換基1〜3個を有していてもよく、置換基が複数個ある場合には、同一または異なっているてもよい。置換基としては、例えば、低級アルキル基または低級シクロアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、メルカプト基、シアノ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン基、式 $-a-b$ 〔式中、 a は単結合、 $-$ (CH_2) $_x$ 、 $-$ 、 $-O-$ (CH_2) $_x$ 、 $-$ 、 $-S-$ (CH_2) $_x$ 、 $-$ または $-N(R^1)-$ (CH_2) $_x$ 、 $-$ を、 x は1〜5の整数を、 R^1 は水素原子または低級アルキル基を、 b は $-CH_3$ 、 $-d$ 〔式中、 d は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン基、水酸基、低級アルキルチオ基、シアノ基または低級アルコキシ基を意味する〕を意味する〕で示される基、式 $-a-e-f$ 〔式中、 a は前記と同じ意味を、 e は $-S(O)-$ または $-S(O)-$ を、 f は低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、 $-$ (CH_3) $_x$ 、 $-b$ または $-N(R^1)-$ (CH_2) $_x$ 、 $-b$ 〔式中、 b は前記と同じ意味を示し、 R^1 は水素原子または低級アルキル基を、 m は1〜5の整数を意味する〕で示される基、式 $-a-g-b$ 〔式中、 a は前記と同じ意味を示し、 g は $-C(O)-$ または $-C(S)-$ を、 h は低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、 $-$ (CH_2) $_x$ 、 $-b$ または $-N(R^1)-$ (CH_2) $_x$ 、 $-b$ 〔式中、 b は前記と同じ意味を示し、 R^1 は水素原子または低級アルキル基を、 n は1〜5の整数を意味する〕で示される基、式 $-a-N(R^2)-g-i$ 〔式中、 a および g は前記と同じ意味を示し、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を、 i は水素原子、低級アルコキシ基または f 〔 f は前記と同じ意味を示す〕を意味する〕で示される基、式 $-a-N(R^2)-e-f$ 〔式中、 a 、 e および f は前記と同じ意味を示し、 R^2 は水素原子または低級アルキル基を意味する〕で示される基、または式 $-$ (CH_2) $_x$ 、 $-j$ 〔式中、 j は酸素原子または硫黄原子を意味し、 b は前記と同じ意味を示し、 p および q は同一または異なっている1〜5の整数を意味する〕で示される基などを挙げるこ

とができる。

【0010】上記置換基例において、アミノ基が2個のアルキル基で置換されている場合には、これらのアルキル基が結合して5または6員環を形成していてもよい。また、A環が水酸基またはメルカプト基を有する含窒素ヘテロ環である場合には、これらの基が共鳴構造をとることにより、オキソ基またはチオキソ基の形になっていてもよい。B環の意味する「置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環」とは、一部が水素化されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり、当該環上に置換基1または2個を有していてもよく、置換基が2個ある場合には同一または異なっているてもよい。C環の意味する「置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環」とは、一部が水素化されていてもよい、ピロール、ピラゾール、イミダゾールであり、当該環上に置換基1または2個を有していてもよく、置換基が2個ある場合には同一または異なっているてもよい。B環およびC環が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、オキソ基、式 $-C(O)-r$ 〔式中、 r は水素原子、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基または水酸基を意味する〕、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、トリフルオロメチル基などを挙げる事ができる。

【0011】上記一般式(1)において、 R^1 、 R^2 およびA環、B環、C環が有していてもよい置換基の定義中の低級アルキル基としては、炭素数1〜6の直鎖もしくは分岐状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、 $tert$ -ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、 n -ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基などを挙げる事ができ、これらのうち、最も好ましい基としてはメチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基を挙げる事ができる。

【0012】A環が有していてもよい置換基の定義中の

低級シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを挙げることができる。A環、B環およびC環が有していてもよい置換基の定義中の低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基など上記の低級アルキル基から誘導される低級アルコキシ基を意味するが、これらのうち最も好ましい基としてはメトキシ基、エトキシ基を挙げることができる。またハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。

【0013】上記一般式(1)で示されるスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体は酸または塩基と塩を形成する場合もある。本発明は化合物(1)の塩をも包含する。酸との塩としては、たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩等の無機酸塩や酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの無機塩、トリエチルアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

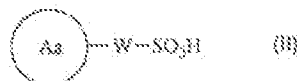
【0014】また、これら化合物の水和物はもちろんのこと光学異性体が存在する場合はそれらすべてが含まれることはいうまでもない。また、本発明化合物は強い抗腫瘍活性を示すが、生体内で酸化、還元、加水分解、重合などの代謝を受けて抗腫瘍活性を示す化合物をも包含する。またさらに、本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

【0015】次に本発明化合物(1)は種々の方法によって製造することができるが、それらのうち代表的な方法を示せば、以下の通りである。

1) 一般式(II)

【0016】

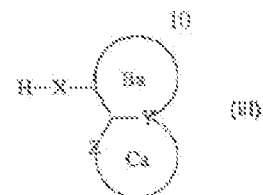
【化6】



【0017】(式中、Aa環は保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、環式芳香環を意味し、Wは前記と同じ意味を示す)で表わされるスルホン酸またはその反応性誘導体と一般式(III)

【0018】

【化10】



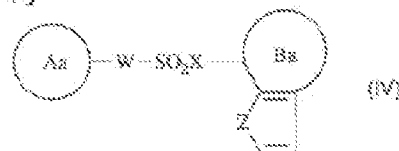
【0019】(式中、Ba環は保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、Ca環は保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を意味し、X、YおよびZは前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物を反応させることにより製造することができる。

【0020】スルホン酸(II)の反応性誘導体としては、例えばハロゲン化スルホニル、スルホン酸無水物、N-スルホニルイミダゾリドなどのような一般的によく利用される反応性誘導体を挙げることができるが、特に好適な例はハロゲン化スルホニルである。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えばピリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、エチルエーテル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、あるいはこれらから選ばれた2種以上の混合溶媒などが利用され得る。また、本反応においてハロゲン化スルホニルを用いた場合の如く、反応の進行に伴い酸が遊離してくる場合には、適当な脱酸剤の存在下に行われるのが好ましいので、ピリジンのような塩基性溶媒の使用は特に好適である。中性溶媒を使用するときは、炭酸アルカリ、有機第3級アミンなどの塩基性物質を添加してもよい。勿論、使用し得る溶媒はここに挙げたものに限定されるものではない。一般に本反応は室温で進行するが、必要に応じて冷却または加熱してもよい。反応時間は通常10分～2時間であるが、原料化合物の種類、反応温度によって任意に選ばれる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体(1)を得ることが可能である。

【0021】2) 一般式(IV)

【0022】

【化11】



【0023】(式中、Aa環、Ba環、W、XおよびZは前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物をハロゲ

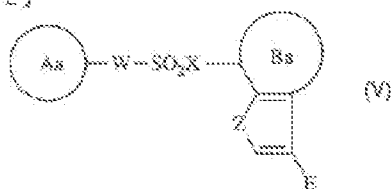
11

ン化剤と反応させることにより製造することができる。ハロゲン化剤としては、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン、N-ブロモアセトアミド、塩素、臭素などを例示することができる。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、通常ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等の塩化アルキル化合物やクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族塩化物等が使用されるが、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、ピリジン、アセトニトリル等の水溶性溶媒も使用することができる。反応温度はハロゲン化剤および基質の種類によって異なるが、通常-50℃から100℃の間で行われる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体(1)を得ることが可能である。

【0024】3)一般式(V)

【0025】

【化12】



【0026】(式中、Aa環、Ba環、W、XおよびZは前記と同じ意味を示し、Eは脱水によりシアノ基へ変換可能な置換基を意味する)で表わされる化合物を脱水剤と反応させることにより製造することができる。脱水によりシアノ基へ変換可能な置換基としては、例えば(ヒドロキシイミノ)メチル基、カルバモイル基などを挙げる事ができる。また、原料のアルデヒドまたはカルボン酸からまずオキシムまたは酸アミドを合成し、これを単離することなく脱水剤と反応させることも可能である。脱水剤としてはニトリルの合成に一般に用いられる方法、例えば無水酢酸、塩化チオニル、オキソニル、二酸化セレン、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドなどを挙げる事ができる。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えばピリジン、エチルエーテル、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、四塩化炭素、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、あるいはこれらから選ばれた2種以上の混合溶媒などが利用される。反応温度は脱水剤および基質の種類によって異なるが、通常-50℃から150℃の間で行われる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水

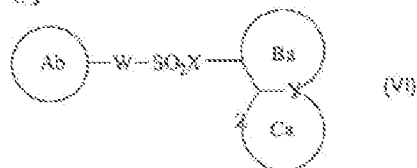
12

酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体(1)を得ることが可能である。

【0027】4)一般式(VI)

【0028】

【化13】

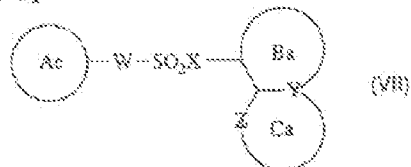


【0029】(式中、Ab環は、還元によりアミノ基へ変換可能な置換基を有し、他に保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を意味し、Ba環、Ca環、W、X、YおよびZは前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物を還元剤と反応させることにより製造することができる。還元によりアミノ基へ変換可能な置換基としてはニトロ基、ニトロソ基、ヒドロキシアミノ基、アゾ基などがある。還元には、一般に用いられるニトロ基の還元法を使用することができるが、好ましい例としてはパラジウム-炭素、酸化白金等を触媒とした接触還元や亜鉛、鉄またはスズと酸による還元等を挙げることができる。接触還元は通常メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、常圧または加圧下で行うことができる。得られた生成物において、水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体(1)を得ることが可能である。

【0030】5)一般式(VII)

【0031】

【化14】

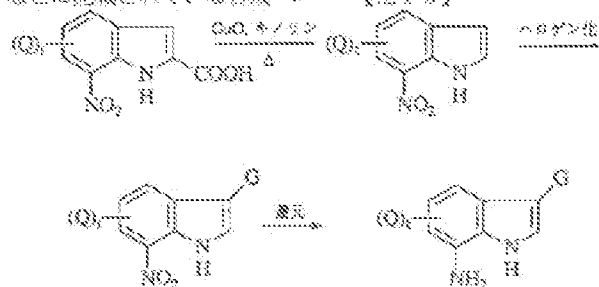


【0032】(式中、Ac環は、脱離基を環上または置換基中に有し、他に保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を意味し、Ba環、Ca環、W、X、YおよびZは前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物を求核剤と反応させることにより製造することができる。脱離基としては、例えばハロゲン基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などを挙げる事ができる。求核剤としては、例えばアミン類、アルコール類、チオール類などを挙げる事ができる。アルコール類、

13

チオール類などの場合にはアルカリ金属などの塩の形で反応させてもよい。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、水などが利用され得る。反応温度は基質の種類によって異なるが、通常-50℃から150℃の間で行われる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体(1)を得ることが可能である。

【0033】次に本発明に用いられる原料化合物(II)およびその反応性誘導体ならびに(III)を製造する方法について説明する。原料化合物(II)およびその反応性誘導体には公知化合物および新規化合物が含まれる。新規化合物の場合、既に報告されている公知化合物の合成法を応用することにより、または、それらを組み合わせることにより製造することが可能である。例えば、新規スルホニルクロリドは *Chem. Ber.*, **90**, 841 (1957), *J. Med. Chem.*, **5**, 307 (1963), *J. Chem. Soc. (c)*, 1908, 1265, *Chem. Lett.*, **1992**, 1483, *J. Am. Chem. Soc.*, **59**, 1837 (1937), *J. Med. Chem.*, **23**, 1376 (1980), *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 375 (1948), *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 2171 (1956) などに記載されている合成



【0037】式中、Qは同一または異なる誘導基を意味し、Gはハロゲン基を意味し、iは0~2の整数である。

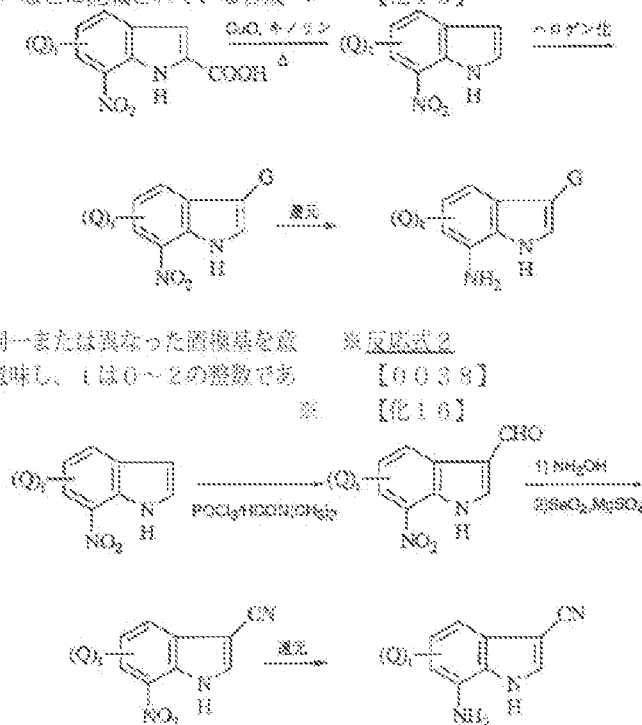
※法を応用した方法により製造することができる。原料化合物(II)には公知化合物および新規化合物が含まれる。原料化合物(II)においてH-Xがアミノ基H-N-を意味する場合には、当該ニトロ化合物を一般的に利用されるニトロ基の還元法で還元することによりH-N体(III)を得ることができる。還元法の好ましい例としてはパラジウム-炭素を触媒とした接触還元や亜鉛末-塩酸による還元などがある。接触還元は通常メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中常圧または加圧下で行うことができる。原料化合物(II)において、H-Xが水酸基H-O-を意味する場合には、上記アミノ体をジアゾ化した後、加水分解することによりH-O体(III)を得ることができる。

【0034】原料化合物が新規化合物の場合、既に報告されている公知化合物の合成法を応用することにより、またはそれらを組み合わせることにより製造することが可能である。新規化合物は *Can. J. Chem.*, **42**, 1235 (1964), *Chem. Abstr.*, **59**, 8855f (1963), *Tetrahedron Lett.*, **20**, 2129 (1969)などに記載された方法を応用して、例えば、次に示す経路で製造することが可能である。

【0035】反応式1

【0036】

【化15】



※反応式2

【0038】

【化16】

【0039】式中、Qおよびiは前記と同じ意味を示す。

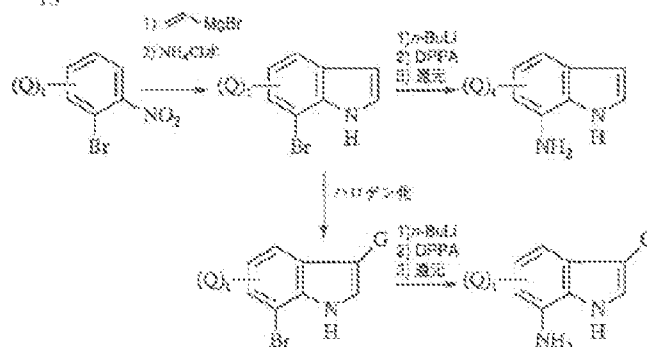
反応式3

【0040】

【化17】

15

16

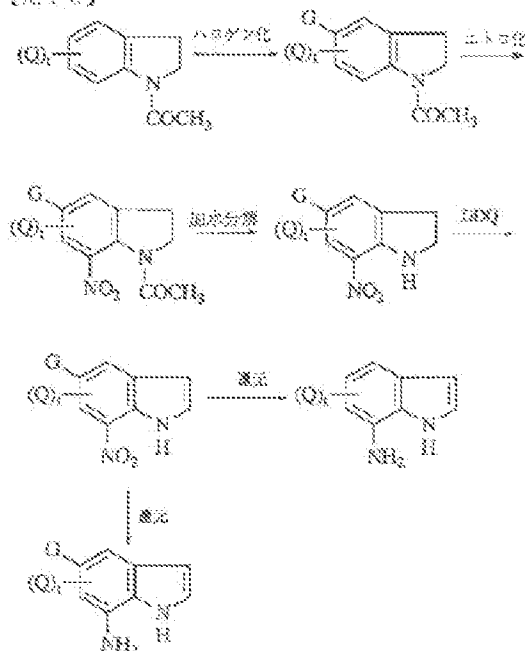


【0041】式中、Q、Gおよび1は前記と同じ意味を示し、DPPAはジフェニルホスホリルアゾドを意味する。

反応式4

【0042】

【化18】



【0043】式中、Q、Gおよび1は前記と同じ意味を示し、DDQは2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンの意味する。

【0044】本発明化合物を医薬として使用する場合は、経口もしくは非経口的に投与される。投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり特に限定されないが、通常成人1日あたり10～600mg、好ましくは約50～400mg、さらに好ましくは100～300mgでありこれを通常1日1～3回に分けて投与する。

【0045】経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、消滅剤、着

色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、溶剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、

矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ油、芳香酸、ハッカ油、飽和、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、セラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。注射剤を調製する場合には、必要により主薬にpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等価化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により、常法により凍結乾燥物とするこ

ともある。懸濁化剤としては、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げる事ができる。

【0046】溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げる事ができる。また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げる事ができる。

【0047】

【発明の効果】次に本発明化合物の効果を記述するため薬理実験例を示す。薬効評価の対照化合物として、公知の二環式ヘテロ環含有スルホンアミドである2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン(CQS; 特開昭62-428)を使用した。

【0048】実験例1 color38細胞(マウス結腸癌組

* リウムブロミド 溶液 (3.3mg/ml) を0.05mlずつ各穴

に加え、さらに2時間遮蓋した。各穴から上部を吸引除去後、生成したオルマザンをジメチルスルホキシド 0.1 ml で溶解し、マイクロプレートリーダーで 540nm における吸光度を測定し、生細胞数値の指標とした。以下の式より抑制率を算出し、50% 抑制する被検化合物の濃度 (IC_{50}) を求めた。

【0049】本発明化合物をジメチルスルホキシドにて 20mg/ml の濃度に溶解し、10%牛胎児血清—DMEM 培養液で 200µg/ml の濃度まで希釈した。これを最高濃度として 10%牛胎児血清—DMEM 培養液にて 3 倍系列希釈を行った。これを先に述べた colon38 細胞の培養プレート各穴に 0.1ml ずつ加え、5%炭酸ガス含有培養液中 37℃で 3 日間培養した。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{C - T}{C} \times 100$$

C: 有機化合物を添加しなかった穴の吸光度

090822

[illegible]

1224

化合物 (實施例番号)	IC ₅₀ (μg/ml)	化合物 (實施例番号)	IC ₅₀ (μg/ml)
2	0.54	36	0.11
3	0.23	37	0.19
4	0.26	38	0.57
6	0.17	40	0.27
7	0.22	41	0.57
8	0.09	42	0.23
10	0.13	43	0.47
13	0.63	45	0.44
14	0.23	46	0.47
15	0.35	47	0.22
17	0.13	48	0.23
18	0.11	49	0.32
19	0.10	50	0.22
21	0.12	51	0.09
22	0.69	52	0.14
23	0.13	53	0.12
24	0.09	54	0.31
26	0.17	55	0.59
27	0.10	56	0.20
28	0.12	57	0.66
29	0.19	59	0.54
32	0.17	60	0.08
33	0.10	61	0.24
34	0.14	62	0.18
35	0.14	63	0.12

表 1-2 : colon 38 細胞に対する in vitro 抗腫瘍試験

化合物 (実施例番号)	IC ₅₀ (μg/ml)	化合物 (実施例番号)	IC ₅₀ (μg/ml)
64	0.23	74	0.36
65	0.20	75	0.28
67	0.87	77	0.17
68	0.57	78	0.26
69	0.47	79	0.09
70	0.42	80	0.19
71	0.23	81	0.25
72	0.15	83	0.27
73	0.11	CQS	2.0

【0054】実験例2 colon38 (マウス結腸癌) に対する in vivo 抗腫瘍試験

BDF₁ マウス (7週齢、雌) の体側皮下に約75mgの colon38 を移植した。本発明の化合物を 3.5%ジメチルスルホキシドと 0.5%ツイーン80を含む生理食塩水に懸濁し、移植した翌日より1日1回所定量を8日間腹腔内投与した。対照群には 3.5%ジメチルスルホキシドと 0.5%ツイーン80を含む生理食塩水を腹腔内投与した。対照群は一群10匹、薬剤投与群は一群6匹で実験を行った。移植後21日目に腫瘍を摘出し、腫瘍重量を測定した。対照群に対する薬剤投与群の腫瘍増殖抑制率を下記式より*

*求めた。

【0055】

【数2】

$$\text{増殖抑制率 (\%)} = \frac{C - T}{C} \times 100$$

【0056】T：被検化合物投与群の平均腫瘍重量

C：対照群の平均腫瘍重量

実験結果を表2に示す。

【0057】

【表3】

表2 : colon 38 に対する in vivo 抗腫瘍試験

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg/d)	増殖抑制率 (%)	判定日 (21日目) における生存率
3	50	94	100
10	50	94	100
17	50	94	100
29	50	97	100
42	50	98	100
CQS	200	53	100

【0058】実験例3 HCT116 (ヒト結腸癌) に対する in vivo 抗腫瘍試験

ヌードマウス (BALB/c-nu/nu, 7~8週齢、雌) の体側皮下に5~8 x 10⁶ 個のHCT116を移植した。移植後約100mm³ の腫瘍体積になる約7日後より本発明化合物を 3.5%ジメチルスルホキシドと 0.5% ツイーン80を含む生理食塩水に懸濁し、1日1回所定量を4日間腹腔内投与した。対照群には3.5%ジメチルスルホキシドと 0.5% ツイーン80を含む生理食塩水を腹腔内投与した。対照群は一群10匹、薬剤投与群は一群5匹で実験を行った。投与開始後21日目に腫瘍を摘出し、腫瘍重量を測定した。対照群に対する薬剤投与群の

腫瘍増殖抑制率を下記式より求めた。

【0059】

【数3】

$$\text{増殖抑制率 (\%)} = \frac{C - T}{C} \times 100$$

【0060】T：被検化合物投与群の平均腫瘍重量

C：対照群の平均腫瘍重量

実験結果を表3に示す。

【0061】

【表4】

表3: HCT116 に対する in vivo 抗腫瘍試験

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg/d)	増殖抑制率 (%)	判定日 (21日目) における生存率
4	100	97	100
19	50	88	100
21	100	95	100
23	100	87	100
28	100	77	100
29	100	80	100
33	50	74	100
37	100	93	100
46	50	84	100
53	50	85	100
72	100	87	100
73	50	78	100
CQS	200	33	100

【0062】上記実験例から明らかなように本発明化合物は優れた抗腫瘍作用を有し、抗腫瘍剤として有用である。

【0063】

【実施例】次に、本発明化合物の原料化合物の製造を示す製造例および発明化合物の代表的化合物について実施例を挙げるが、本発明がこれらにのみ限定されるものではない。

製造例1

7-ブロモ-1H-インドール

【0064】

【化19】



【0065】2-ブロモニトロベンゼン5.05g (25ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (250ml) に窒素雰囲気下-40℃でビニルマグネシウムブロミド 1.0Mテトラヒドロフラン溶液 100ml (100ミリモル) を加え、そのまま40分間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 500ml中に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物2.89gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.56(1H, dd, J=2.9, 1.8Hz), 6.94(1H, t, J=7.8Hz), 7.30(1H, d, J=7.8Hz), 7.40(1H, t, J=2.9Hz), 7.50(1H, d, J=7.8Hz), 11.16-11.40(1H, br s)

【0066】製造例2

7-アミノ-1H-インドール

【0067】

【化20】

20



製造例1の化合物2.70g (13.8ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液 (50ml) に窒素雰囲気下-70℃でn-ブチルリチウム 2.5Mヘキサン溶液16.5ml (41.3ミリモル) を滴下し、-70℃で15分間、ついで-20~-10℃で30分間攪拌した。-70℃に再び冷却後、ジフェニルホスホリルアジド 3.9ml (18ミリモル) を滴下し、-70℃で1時間、ついで-40℃で1時間攪拌した。ナトリウムビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムハイドライド 3.4Mトルエン溶液22.3ml (75.9ミリモル) を-40℃で加えた後、-30~-20℃で30分間、ついで室温で30分間攪拌した。pH 7.0リン酸緩衝液を加え、不溶物を濾取し、濾液をエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物1.29gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 5.01(2H, br s), 6.25-6.33(2H, s), 6.70(1H, dd, J=7.9, 7.3Hz), 6.78(1H, dd, J=7.9, 0.7Hz), 7.23(1H, t, J=2.7Hz), 10.45-10.72(1H, br s)

【0068】製造例1および2と同様にして、2-ブロモニトロベンゼン誘導体から以下の原料化合物を合成した。

7-アミノ-4-メトキシ-1H-インドール

7-アミノ-4-ブロモ-1H-インドール

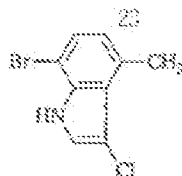
【0069】製造例3

7-ブロモ-3-クロロ-4-メチル-1H-インドール

【0070】

【化21】

50



【0071】2-ブロモ-5-メチルニトロベンゼンから製造例1と同様にして合成した7-ブロモ-4-メチル-1H-インドール 5.8g (27.6ミリモル)のアセトニトリル溶液 (25ml) にN-クロロコハク酸イミド 4.0g (39.0ミリモル) を加え室温で一晩攪拌した。1.0N水酸化ナトリウム水溶液50mlを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 6.7g を得た。

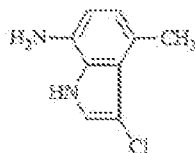
$^1\text{H-NMR}(\text{CHCl}_3)$ δ (ppm) : 2.74(3H, s), 6.75-7.26(3H, m), 8.23(1H, br s)

【0072】製造例4

7-アミノ-2-クロロ-4-メチル-1H-インドール

【0073】

【化22】



【0074】製造例3の化合物6.37g (26.1ミリモル) から製造例2と同様にして表題化合物 2.6g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CHCl}_3)$ δ (ppm) : 2.70(3H, s), 6.39-7.14(3H, m), 8.15(1H, br s)

【0075】製造例5

4-スルファモイルベンゼンスルホニルクロリド

【0076】

【化23】



【0077】4-アミノベンゼンスルホンアミド 6.4g (37.2ミリモル) を水12.5mlと濃塩酸 6.3mlの混液に加え攪拌した。これに亜硝酸ナトリウム2.56g (37.1ミリモル) の飽和水溶液を0℃以下で滴下した。反応液を二酸化イオウ飽和酢酸液 (二酸化イオウを酢酸35mlに飽和させ、塩化第二銅・2水和物 1.5gを加えた液) に氷冷、攪拌下加えた。10分後反応液を氷水に注ぎ、沈澱を濾取、水洗した。沈澱をテトラヒドロフランに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物 3.5g を得た。

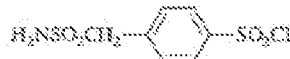
【0078】製造例6

4-[(メチルスルファモイルメチル)ベンゼンスルホニルクロリド]

【0079】

24

【化24】



【0080】4-ニトロフェニルメタンスルホンアミド 5.0g (23.1ミリモル) を90%酢酸に懸濁し、パラジウム炭素存在下常圧で水素添加した。触媒を濾去後濃縮乾固し、4-アミノフェニルメタンスルホンアミド 4.3g を得た。これを水40mlと濃塩酸 4.1mlの混液に加え、攪拌した。0℃以下で亜硝酸ナトリウム1.63g (23.6ミリモル) の飽和水溶液を滴下した。反応液を二酸化イオウ飽和酢酸液 (二酸化イオウを酢酸30mlに飽和させ、塩化第二銅・2水和物0.97gを加えた液) に氷冷、攪拌下加えた。室温で40分攪拌後反応液を氷水中に注ぎ、食塩を飽和させた。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物1.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm) : 4.26(2H, s), 7.32(2H, d, J=8.4Hz), 7.53(2H, d, J=8.4Hz)

【0081】製造例5または6と同様にして以下の化合物を合成した。

4-[(N-メチルスルファモイル)ベンゼンスルホニルクロリド]

4-[(N-エチルスルファモイル)ベンゼンスルホニルクロリド]

4-[(N-メトキシルスルファモイル)ベンゼンスルホニルクロリド]

4-[(メタンスルホンアミド)メチル]ベンゼンスルホニルクロリド

4-[(N-メチルメタンスルホンアミド)ベンゼンスルホニルクロリド]

4-[(1-ピロリジニルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド]

4-[(1-ピロリジニルカルボニル)ベンゼンスルホニルクロリド]

3-シアノベンゼンスルホニルクロリド

4-[(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリド]

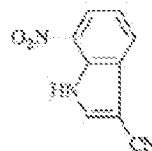
4-[(N-メチルメタンスルホンアミド)メチル]ベンゼンスルホニルクロリド

【0082】製造例7

3-シアノ-7-ニトロ-1H-インドール

【0083】

【化25】



【0084】3-ホルミル-7-ニトロ-1H-インドール 10.15g (53.4ミリモル) をジメチルホルムアミド 150mlに溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩3.93g (5

6.0ミリモル) とピリジン 4.5ml (55.6ミリモル) を加えた。70-80℃で2時間加熱撹拌後、二酸化セレン 6.3 g (56.8ミリモル) と硫酸マグネシウム約 5 g を加えた。70-80℃でさらに 2.5時間加熱後、不溶物を濾去し、濃縮した。水を加えて析出した結晶を濾取し、水、エチルエーテルで順次洗浄した。結晶をテトラヒドロフランとアセトンの混液に溶解し、不溶物を濾去した。濃縮後、酢酸エチルを加え結晶を濾取し、表題化合物 8.61 g を得た。

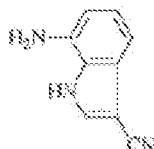
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 7.48(1H, t, J=8.1Hz), 8.17(1H, d, J=8.1Hz), 8.27(1H, d, J=8.1Hz), 8.47(1H, s), 12.70-13.00(1H, br)

【0085】製造例8

7-アミノ-3-シアノ-1H-インドール

【0085】

【化26】



【0087】製造例7の化合物 2.80 g (15.0ミリモル) をメタノール 10ml に懸濁し、パラジウム-炭素存在下常圧常圧で水素添加した。触媒を濾別後、濃縮・乾固し、表題化合物 2.31 g を得た。

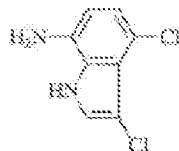
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 5.32, 5.74(2H, s), 6.47(1H, d, J=7.5Hz), 6.81(1H, d, J=7.5Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.5Hz), 8.13(1H, s), 11.55-11.90(1H, br),

【0088】製造例9

7-アミノ-3,4-ジクロロ-1H-インドール

【0089】

【化27】



【0090】2-ブロモ-5-クロロニトロベンゼンから製造例1と同様にして得られた7-ブロモ-4-クロロ-1H-インドールを製造例3と同様にしてまず脱素化し、ついで製造例2と同様にしてブロモ基をアミノ基へ変換することにより表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 5.26(2H, s), 6.29(1H, d, J=8.1Hz), 6.74(1H, d, J=8.1Hz), 7.45-7.51(1H, m), 11.08-11.27(1H, m)

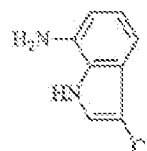
【0091】同様にして、7-アミノ-4-tert-ブチルグメチルシリルオキシ-3-クロロ-1H-インドールを合成した。

【0092】製造例10

7-アミノ-3-クロロ-1H-インドール

【0093】

【化28】



【0094】7-ニトロ-1H-インドール 1.076g (6.64ミリモル) をアセトニトリル 30ml に溶解し、N-クロロコハク酸イミド 920mg (6.89ミリモル) を加えた。室温で36時間撹拌後、飽和重曹水を加え、沈澱を濾取、水洗し、3-クロロ-7-ニトロ-1H-インドール 1.2g を得た。この粉末 853mg (4.39ミリモル) をエタノール 10ml に懸濁し、塩化第一スズ・2水和物 4.95g (21.9ミリモル) と濃塩酸 100 μl を加えた。30分間加熱撹拌後、飽和重曹水を加え、不溶物を濾去した。酢酸エチルを加えて抽出後、硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 450mg を得た。表題化合物は3-クロロ-7-ニトロ-1H-インドールを白金-炭素触媒存在下常圧常圧で水素添加しても得られた。

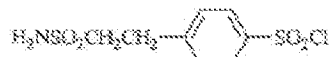
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 5.14(2H, s), 6.36(1H, d, J=7.5, 1.0Hz), 6.68(1H, dd, J=7.9, 0.75Hz), 6.81(1H, dd, J=7.9, 7.5Hz), 7.30(1H, d, J=2.7Hz), 10.85(1H, br, s)

【0095】製造例11

4-〔2-スルファモイルエチル〕ベンゼンスルホンクロリド

【0096】

【化29】



【0097】クロロスルホン酸 2.4 g (36.5ミリモル) に、氷冷下 2-フェニルエタンスルホンアミド 1.3 g (7.3ミリモル) を20分かけて加え、室温でさらに90分撹拌した。反応混合液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧留去し、表題化合物 1.6 g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.97-3.02(2H, m), 3.21-3.26(2H, m), 7.21(2H, d, J=8.4Hz), 7.55(2H, d, J=8.4Hz)

【0098】同様にして以下の原料化合物を合成した。

4-〔2-(メチルスルホニル)エチル〕ベンゼンスルホンクロリド

4-〔2-(N-メチルメタンスルホンアミド)エチル〕ベンゼンスルホンクロリド

4-〔2-(メタンスルホンアミド)エチル〕ベンゼンスルホンクロリド

27

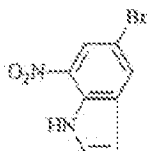
4-((N-メチルアセトアミド)ベンゼンスルホンエチル)クロリド

【0109】製造例12

5-ブロモ-7-ニトロ-1H-インドール

【0100】

【化30】



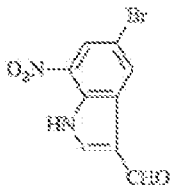
【0101】1-アセチル-5-ブロモ-7-ニトロインドリン 5.65g (17.7ミリモル) をエタノール 6ml と 6N 塩酸 40ml の混液に加え、3時間加熱還流した。炭酸ナトリウムを加えて中和後、酢酸エチルで抽出し、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-ブロモ-7-ニトロインドリン 4.15g を得た。この化合物 301mg (1.24ミリモル) をトルエン 10ml に加え、次に 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノ 560mg (2.55ミリモル) を加えた。攪拌しながら 3.5時間加熱還流後、不溶物を濾去し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 252mg を得た。

【0102】製造例13

5-ブロモ-3-ホルミル-7-ニトロ-1H-インドール

【0103】

【化31】



【0104】ジメチルホルムアミド 1.0g (14ミリモル) に窒素雰囲気下 0℃ でオキソ塩化リン 210mg (1.4ミリモル) を加え、30分間攪拌した。製造例12の化合物 240mg (1.0ミリモル) を 0℃ で加え、0℃ で 20分間、ついで 100℃ で 30分間攪拌した。反応混合液を氷冷後水に注ぎ、1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え pH 7-8 に保ちながら 30分間攪拌した。生じた沈殿を濾取、水洗後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 238mg を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.31 (1H, d, J=1.8Hz), 8.55 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=1.8Hz), 10.05 (1H, s), 12.89 (1H, br s)

【0105】製造例14

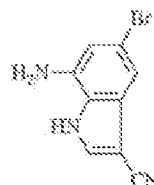
7-アミノ-5-ブロモ-3-シアノ-1H-インドール

40

28

【0106】

【化32】



【0107】製造例13の化合物から製造例7と同様にして得られた 5-ブロモ-3-シアノ-7-ニトロ-1H-インドール 214mg (0.8ミリモル) をメタノール 10ml とテトラヒドロフラン 10ml の混液に溶解した。酸化白金の存在下、3.0kg/cm² で水素添加後、触媒を濾去、濃縮乾燥し、表題化合物 136mg を得た。

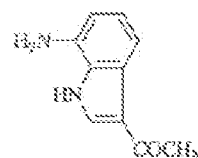
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) : 5.68-5.71 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=2.0Hz), 6.91 (1H, d, J=2.0Hz), 8.16 (1H, s)

【0108】製造例15

3-アセチル-7-アミノ-1H-インドール

【0109】

【化33】



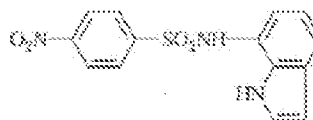
【0110】窒素雰囲気下、7-ニトロ-1H-インドール 1.2g (7.5ミリモル) のジクロロメタン溶液 (50ml) に 0℃ でジメチルアルミニウムクロリド 1.0M ヘキサン溶液 11ml (11ミリモル) を加えた。ついで、0℃ で塩化アセチル 2.1ml (20.5ミリモル) を加え、室温で 4時間攪拌した。反応系に飽和塩化アンモニウム水を加え、生じた沈殿を濾取した。この沈殿を熱エタノールで十分に洗浄し、洗液を濾液と合わせ、濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-アセチル-7-ニトロ-1H-インドールを得た。これをメタノール 100ml に溶解し、パラジウム-炭素存在下、常圧で水素添加した。触媒を濾去後濃縮乾燥し、表題化合物 790mg を得た。

【0111】実施例1

N-((1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【0112】

【化34】



【0113】製造例2の化合物1.50g (11.3ミリモル)をピリジン40mlに溶解し、室温撹拌下4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド2.57g (11.6ミリモル)を加えた。室温で一晩撹拌後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルと0.2N塩酸を加えた。有機層を分取、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物0.50gを得た。

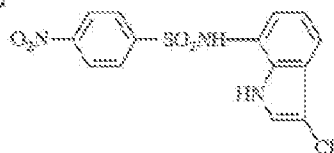
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.42(1H, dd, J=2.8, 2.0Hz), 6.66(1H, d, J=7.6Hz), 6.83(1H, dd, J=8.0, 7.0Hz), 7.31(1H, dd, J=3.2, 2.8Hz), 7.36(1H, d, J=8.0Hz), 7.94-8.02(2H, m), 8.30-8.38(2H, m), 10.23(1H, s), 10.74-10.87(1H, m)

【0114】実施例2

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【0115】

【化35】



【0116】実施例1の化合物8.93g (22.3ミリモル)をジクロロメタン 280mlとジメチルホルムアミド7mlの混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下撹拌しながらN-クロロコハク酸イミド4.16g (31.2ミリモル)を加えた。室温で1.5時間撹拌後、水50mlを加え液量が約80mlになるまで濃縮した。酢酸エチルと0.2N塩酸を加えて有機層を分取し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物7.98gを得た。

融点: 193.5-200.5 °C (クロロホルムから再結晶)

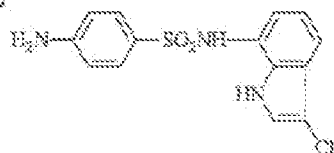
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.72(1H, d, J=7.6Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.47-7.53(1H, m), 7.92-8.02(2H, m), 8.30-8.41(2H, m), 10.33(1H, s), 11.07-11.22(1H, m)

【0117】実施例3

4-アミノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0118】

【化36】



【0119】実施例2の化合物7.93g (22.7ミリモル)をメタノール 220mlに溶解し、撹拌しながら加熱還流し

た。これに10分間隔で濃硫酸10mlと亜鉛末7.40gを3回加え、さらに10分間還流した。冷却後、大過剰の重曹を加えて中和し、不溶物を遠心した。濾液を濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、2N炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物7.21gを得た。

融点: 174.5-176 °C (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

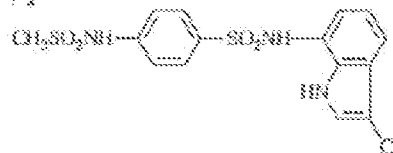
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 5.97(2H, br s), 6.48(2H, d, J=8.8Hz), 6.88(1H, d, J=7.6Hz), 6.95(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.19(1H, d, J=8.0Hz), 7.35(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(1H, d, J=2.4Hz), 9.55(1H, s), 10.86-10.98(1H, m)

【0120】実施例4

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド

【0121】

20 【化37】



【0122】実施例3の化合物66mg (0.211ミリモル)をピリジン1mlに溶解し、メタンスルホニルクロリド15 μl (0.194ミリモル)を加えた。室温で一晩撹拌後、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物76mgを得た。

融点: 213.5-214 °C (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

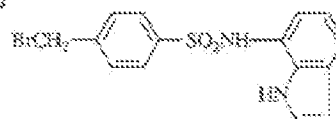
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.09(3H, s), 6.83(1H, d, J=7.5Hz), 6.96(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.24(1H, d, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=2.7Hz), 7.68(2H, d, J=8.8Hz), 9.92(1H, br s), 10.38(1H, br s), 10.99(1H, br s)

【0123】実施例5

4-ブロモメチル-N-(1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0124】

【化38】



【0125】4-ブロモメチルベンゼンスルホニルクロリドと製造例2の化合物を等モルのピリジン存在下で

ラヒドロフラン中室温で反応させ、実施例1と同様に処理して表題化合物を得た。

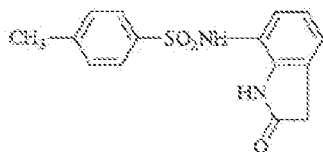
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 4.70(2H, s), 6.40(1H, d, J=3.1, 1.1Hz), 6.71(1H, ddd, J=7.4, 3.2, 0.92Hz), 6.81(1H, ddd, J=8.1, 7.4, 0.92Hz), 7.20-7.32(2H, m), 7.57(2H, d, J=8.2Hz), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 9.96(1H, br s), 10.75(1H, br s)

【0126】実施例6

N-(1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン-7-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド

【0127】

【化39】



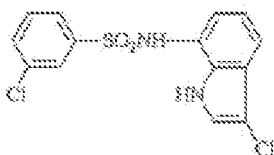
【0128】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
融点：240℃付近から徐々に分解し始め、267-269℃で急速に分解（ジオキサンから再結晶）

【0129】実施例7

3-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0130】

【化40】



【0131】実施例1と同様にして合成した3-クロロ-N-(1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド2.18g（7.11ミリモル）を実施例2と同様にして塩素化し、表題化合物1.66gを得た。

融点：180-181℃（ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテルから再結晶）

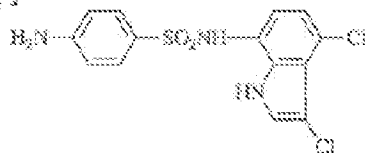
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.73(1H, d, J=7.6Hz), 6.97(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.45-7.51(1H, m), 7.51-7.76(4H, m), 10.09(1H, s), 11.02-11.18(1H, m)

【0132】実施例8

4-シアノ-N-(3,4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0133】

【化41】



【0134】実施例1と同様にして合成したN-(3,4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド2.43g（6.29ミリモル）から実施例3と同様にして表題化合物2.03gを得た。

融点：205-206.5℃（分解）（エタノール-n-ヘキサンから再結晶）

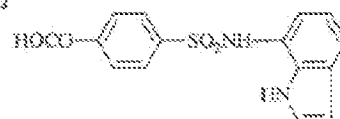
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.00(2H, s), 6.50(2H, d, J=8.4Hz), 6.77(1H, d, J=8.0Hz), 6.94(1H, d, J=8.0Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.51-7.58(1H, m), 9.57(1H, s), 11.20-11.38(1H, m)

【0135】実施例9

4-[N-(1H-インドール-7-イル)スルファモイル]安息香酸

【0136】

【化42】



20 【0137】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

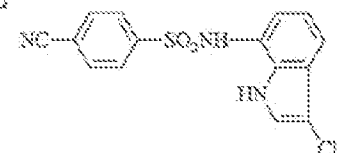
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.40(1H, dd, J=2.9, 1.9Hz), 6.67(1H, d, J=7.5Hz), 6.82(1H, dd, J=7.9, 7.5Hz), 7.31(1H, dd, J=2.9, 2.7Hz), 7.33(1H, d, J=7.9Hz), 7.81-7.88(2H, m), 7.99-8.07(2H, m), 10.07(1H, s), 10.73-10.83(1H, m), 13.30-13.58(1H, br)

【0138】実施例10

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

【0139】

30 【化43】



【0140】実施例1と同様にして合成した4-シアノ-N-(1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド100mgから実施例2と同様にして表題化合物76mgを得た。

40 融点：210-211℃（酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶）

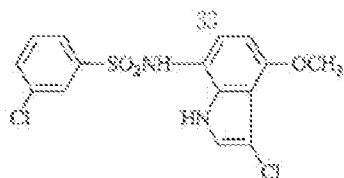
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.71(1H, dd, J=7.6, 0.8Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.48(1H, dd, J=2.4, 0.8Hz), 7.62-7.90(2H, m), 7.97-8.05(2H, m), 10.25(1H, s), 11.04-11.15(1H, m)

【0141】実施例11

3-クロロ-N-(3-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0142】

50 【化44】



【0143】実施例1と同様にして合成した3-クロロ-N-(4-メトキシ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド 100mgから実施例2と同様にして表題化合物52mgを得た。

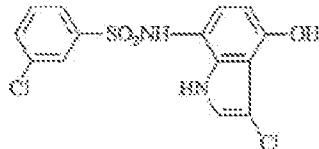
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.76(3H, s), 6.37(1H, d, J=8.4Hz), 6.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.24-7.31(1H, m), 7.48-7.77(4H, m), 9.76(1H, s), 11.06-11.17(1H, m)

【0144】実施例12

3-クロロ-N-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0145】

【化45】



【0146】実施例1と同様にして合成したN-(4-ヒドロキシ-3-メチルチオメチルシリルオキシ-3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-クロロベンゼンスルホンアミド 220mg (0.47ミリモル)を40%フッ化水素水溶液-アセトニトリル(1:10)混液(2ml)に加えた。室温で一晩攪拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 141mgを得た。

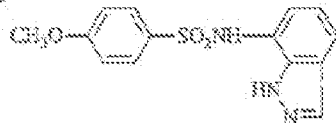
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.15(1H, dd, J=8.2, 1.3Hz), 6.26(1H, d, J=8.2Hz), 7.12(1H, s), 7.47-7.64(4H, m), 9.54(1H, s), 10.85(1H, s)

【0147】実施例13

N-(1H-インダノール-7-イル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド

【0148】

【化46】



【0149】実施例1と同様にして表題化合物を得た。融点: 155-156 °C (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

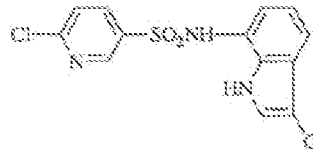
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.77(3H, s), 6.91-6.99(2H, m), 6.98-7.07(2H, m), 7.45-7.53(1H, m), 7.64-7.74(2H, m), 8.01-8.07(1H, m), 9.97(1H, s), 12.61-12.72(1H, m)

【0150】実施例14

6-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

【0151】

【化47】



【0152】6-クロロ-3-ピリジンスルホンエルクロリドと製造例2の化合物を実施例1と同様に反応させて得られた6-クロロ-N-(1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミドを実施例2と同様にして塩素化し、表題化合物を得た。

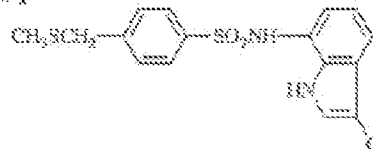
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.73(1H, d, J=7.7Hz), 6.97(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.30(1H, d, J=7.9Hz), 7.46(1H, d, J=2.6Hz), 7.67(1H, d, J=8.4Hz), 8.03(1H, dd, J=8.4, 2.6Hz), 8.62(1H, d, J=2.6Hz), 10.18-10.34(1H, br), 11.06-11.17(1H, m)

【0153】実施例15

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルチオメチル)ベンゼンスルホンアミド

【0154】

【化48】



【0155】実施例5の化合物1.97g (5.37ミリモル)をテトラヒドロフラン10mlに溶解し、室温で15%ナトリウムメチルチオワート水溶液10ml (59.4ミリモル)と触媒量のメチルトリオクチルアンモニウムクロリドを加えて一晩攪拌した。水20mlを加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-(メチルチオメチル)ベンゼンスルホンアミド1.51gを得た。これを実施例2と同様にして塩素化し、表題化合物 839mgを得た。

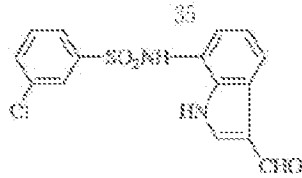
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 1.87(3H, s), 3.70(2H, s), 6.77(1H, dd, J=7.6, 2.1Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.24(1H, d, J=7.9Hz), 7.42(2H, d, J=8.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.6Hz), 7.67(2H, d, J=8.4Hz), 9.96(1H, br s), 11.01(1H, br s)

【0156】実施例16

3-クロロ-N-(3-ホルミル-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0157】

【化49】



【0158】ジメチルホルムアミド14.5ml中に酸素雰囲気下撹拌しながらオキシ塩化リン 1.3ml (13.9 ミリモル) を10℃以下で滴下した。約5℃で30分間撹拌後、実施例1と同様にして合成した3-クロロ-N-(1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド2.50g (8.15ミリモル) を3回に分けて加えた。約5℃でさらに30分間撹拌後、冷水 20mlを加えた。1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、反応混合物のpHを約14にし、ついで1N塩酸でpHを約2にした。酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物1.45gを得た。

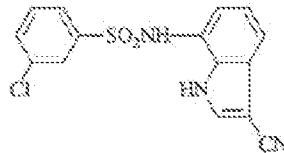
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.76(1H, dd, J=7.6, 0.8Hz), 7.06(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.51-7.75(4H, m), 7.93(1H, d, J=8.0Hz), 8.22-8.26(1H, m), 9.95(1H, s), 10.17(1H, s), 11.86-11.98(1H, m)

【0159】実施例17

3-クロロ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0160】

【化50】



【0161】実施例16の化合物1.20g (3.58ミリモル) のジメチルホルムアミド溶液 (18ml) に撹拌下70~80℃でヒドロキシルアミン塩酸塩 274mg (3.94ミリモル) とピリジン0.52ml (5.90ミリモル) を加えた。そのまま2.5時間撹拌した後、二硫化セレン 437mg (3.94ミリモル) と硫酸マグネシウム粉末約 100mgを加えた。さらに2時間同温で撹拌した後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加えて不溶物を濾取した。濾液を0.1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 678mgを得た。融点: 204.5-205 °C (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.71(1H, d, J=7.6Hz), 7.08(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.50-7.75(4H, m), 8.17-8.25(1H, m), 10.21(1H, s), 11.92-12.09(1H, m)

【0162】実施例18

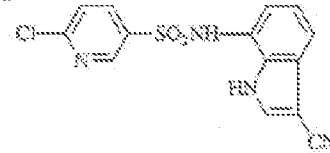
6-クロロ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

36

---イル)---3-ピリジンスルホンアミド

【0163】

【化51】



【0164】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

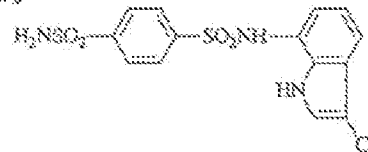
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.77(1H, d, J=7.9Hz), 7.12(1H, t, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=7.9Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 8.23(1H, d, J=2.6Hz), 8.65(1H, d, J=2.6Hz), 10.34-10.48(1H, br), 11.98-12.12(1H, m)

【0165】実施例19

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド

【0166】

【化52】



【0167】製造例5の化合物 767mg (3.0 ミリモル) と製造例2の化合物 264mg (2.0 ミリモル) を実施例1と同様に反応させ、処理し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド 445mgを得た。これを実施例2と同様にして塩基化し、表題化合物 349mgを得た。

融点: 220 °C付近から部分的に黒く着色し始め、240 °C付近より徐々に分解 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.75(1H, d, J=7.6Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.29(1H, d, J=7.6Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.58(2H, s), 7.90-7.98(4H, m), 10.23(1H, s), 11.07-11.17(1H, m)

【0168】実施例20

3-クロロ-N-(8-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

【0169】

【化53】



【0170】2,3-ジアミノピリジン1.07g (8ミリモル) をテトラヒドロフランと水の混液に溶解し、3-クロロベンゼンスルホンアミドクロリド1.90g (9.0 ミリモル) のテトラヒドロフラン溶液を加えた。室温で一晩撹

37

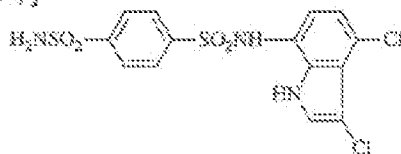
拌後、濃縮し、水とジクロロメタンを加えた。有機層を分取し、器壁をすすり、析出した結晶を濾取し、N-(2-アミノ-3-ピリジニル)-3-クロロベンゼンスルホンアミド1.41gを得た。この結晶 530mg (1.87ミリモル) をメタノールに溶解し、40%クロロアセトアルデヒド水溶液 367mg (1.87ミリモル) を加えた。4時間加熱還流後、濃縮乾固し、残渣にメタノール少量を加え、結晶を濾取し、表題化合物 373mgを得た。
融点: 210℃付近より徐々に分解 (エタノールから再結晶)

【0171】実施例21

N-(3,4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド

【0172】

【化54】



【0173】製造例5の化合物 429mg (1.68ミリモル) と製造例9の化合物 250mg (1.24ミリモル) を実施例1と同様に反応させ、処理し、表題化合物 233mgを得た。
融点: 282℃付近より着色し始め、徐々に分解 (エタノール-エチルエーテルから再結晶)

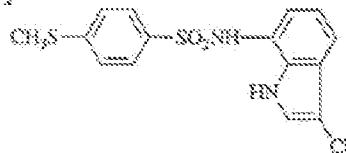
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.62(1H, d, J=8.1Hz), 6.95(1H, d, J=8.1Hz), 7.53-7.62(3H, m), 7.87-7.99(4H, m), 10.17-10.33(1H, br), 11.44-11.56(1H, m)

【0174】実施例22

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルチオ)ベンゼンスルホンアミド

【0175】

【化55】



【0176】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

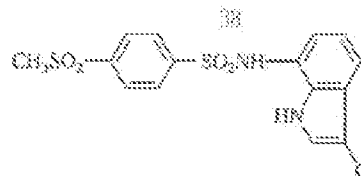
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.48(3H, s), 6.82(1H, d, J=7.9, 1.5Hz), 6.96(1H, dd, J=8.1, 7.5Hz), 7.25(1H, dd, J=7.9, 0.9Hz), 7.33(2H, d, J=8.5Hz), 7.49(1H, d, J=2.7Hz), 7.62(2H, d, J=8.6Hz), 9.96(1H, br s), 11.02(1H, br s)

【0177】実施例23

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド

【0178】

【化56】



【0179】実施例22の化合物54.2mg (0.154ミリモル) をメタノール 2ml と水 1.2ml の混液に溶解し、室温でモリブデン酸アンモニウム・4水和物30mgと30%過酸化水素水 0.6mlを加えた。一晩攪拌後、水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物21.4mgを得た。

融点: 250℃付近より着色し始め、264-266℃で分解 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

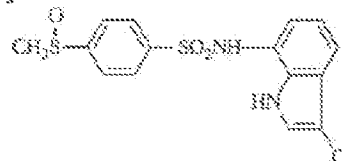
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.28(3H, s), 6.75(1H, d, J=7.7Hz), 6.97(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.30(1H, d, J=8.1Hz), 7.50(1H, d, J=2.7Hz), 7.97(2H, d, J=8.2Hz), 8.06(2H, d, J=8.4Hz), 10.29(1H, br s), 11.12(1H, br s)

20 【0180】実施例24

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルフィニル)ベンゼンスルホンアミド

【0181】

【化57】



【0182】実施例22の化合物10.9mg (0.056ミリモル) をジクロロメタン 2ml に溶解し、氷冷下攪拌しながらm-クロロ過安息香酸10mg (0.058ミリモル) を加えた。1時間後、飽和重炭酸水を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物14.4mgを得た。

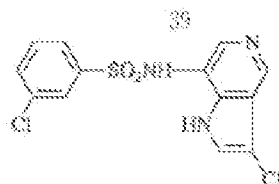
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.76(3H, s), 6.78(1H, d, J=7.5, 1.1Hz), 6.99(1H, dt, Jd=0.55Hz, Jc=7.8Hz), 7.28(1H, dd, J=7.6, 0.82Hz), 7.48(1H, d, J=2.7Hz), 7.82(2H, d, J=8.6Hz), 7.89(2H, d, J=8.8Hz), 10.15(1H, br s), 11.06(1H, br s)

【0183】実施例25

3-クロロ-N-(3-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0184】

【化58】



【0185】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

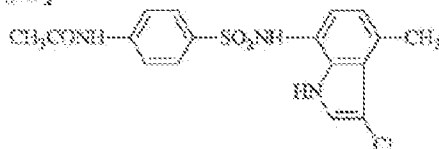
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 7.41-7.65(2H, m), 7.65-7.77(2H, m), 7.74-7.86(2H, m), 8.40-8.62(1H, br s), 12.39-12.59(1H, br), 13.56-13.74(1H, br)

【0186】実施例26

4-アセトアミド-N-(3-クロロ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0187】

【化59】



【0188】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
融点: 225℃付近から徐々に分解 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

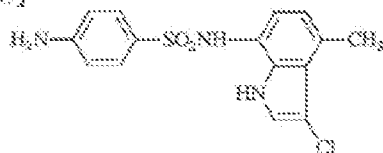
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.03(3H, s), 2.56(3H, s), 6.54-6.60(2H, m), 7.33(1H, d, J=2.6Hz), 7.60(2H, d, J=9.0Hz), 7.64(2H, d, J=9.0Hz), 9.63(1H, br s), 10.24(1H, br s), 10.92(1H, br s)

【0189】実施例27

4-アミノ-N-(3-クロロ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0190】

【化60】



【0191】実施例26の化合物3.75g (9.9ミリモル)を2N水酸化ナトリウム水溶液25mlに溶解し、100℃で2時間撹拌した。室温にもどした後、酢酸を加えてpH6にし、生じた沈澱を濾取、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 1.1gを得た。

融点: 230℃付近から徐々に分解 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.56(3H, s), 5.93(2H, br s), 6.46(2H, d, J=8.8Hz), 6.59(1H, d, J=7.8Hz), 6.64(1H, d, J=7.8Hz), 7.31(2H, d, J=8.8Hz), 7.36(1H, d, J=2.9Hz), 9.34(1H, br s), 10.88(1H, br s)

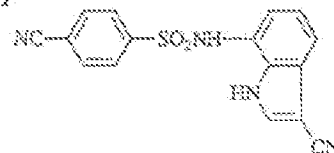
【0192】実施例28

40

4-シアノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0193】

【化61】



【0194】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
融点: 250.5-252℃ (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

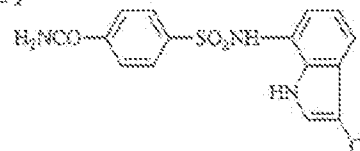
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.67(1H, d, J=7.7Hz), 7.05(1H, t, J=7.9Hz), 7.44(1H, d, J=7.7Hz), 7.78-7.87(2H, m), 7.97-8.05(2H, m), 8.16-8.23(1H, s), 10.28-10.43(1H, br), 11.92-12.09(1H, s)

【0195】実施例29

4-カルバモイル-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0196】

【化62】



【0197】実施例10の化合物 1.0g (3.01ミリモル)をエタノール4.8mlに加えた液に撹拌しながら30%過酸化水素水 2.4mlと6N水酸化ナトリウム水溶液 390μlを各々3回に分けて加えた (反応温度約50℃)。90分でさらに30分間撹拌後、希塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 600mgを得た。

融点: 248℃付近から着色、分解し始め、252.5-253.5℃で急速に分解 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

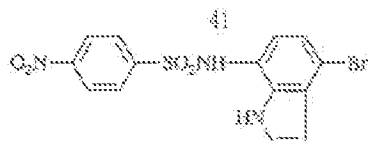
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.76(1H, d, J=7.5Hz), 6.95(1H, dd, J=8.1, 7.5Hz), 7.27(1H, d, J=8.1Hz), 7.49(1H, d, J=2.6Hz), 7.59(1H, br s), 7.76-7.83(2H, m), 7.91-7.98(2H, m), 8.12(1H, br s), 10.10(1H, s), 11.01-11.12(1H, s)

【0198】実施例30

N-(4-プロモ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【0199】

【化63】



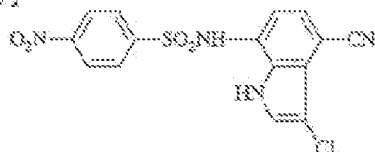
【0200】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.55-6.41(1H, m), 6.56(1H, d, J=8.4Hz), 7.06(1H, dd, J=9.4, 0.3Hz), 7.41-7.48(1H, m), 7.92-8.02(2H, m), 8.30-8.41(2H, m), 10.34(1H, s), 11.18-11.52(1H, m)

【0201】実施例21

N-(3-クロロ-4-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【0202】

【化64】



【0203】実施例30の化合物 200mg (0.505 ミリモル) をN-メチルピロリドン0.8mlに溶解し、シアン化第一銅83mg (0.91ミリモル) を加えた。180-190 °Cで3時間攪拌後、氷水4mlを加え不溶物を濾取、水洗した。不溶物を熱エタノールと熱クロロホルムで抽出し、濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、N-(4-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド65mgを得た。これを実施例2と同様にして塩素化し、表題化合物42mgを得た。

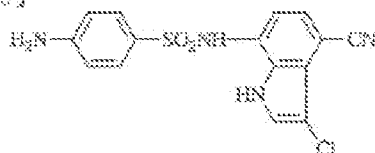
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.95(1H, d, J=8.0Hz), 7.51(1H, d, J=8.0Hz), 7.79(1H, d, J=2.8Hz), 7.99-8.08(2H, m), 8.31-8.40(2H, m), 10.75-10.95(1H, br s), 11.62-11.73(1H, m)

【0204】実施例32

4-アミノ-N-(3-クロロ-4-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0205】

【化65】



【0206】実施例31の化合物から実施例3と同様にして表題化合物を得た。

融点: 232 °C付近から徐々に分解し始め、249.5-255 °Cで急速に分解 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.09(2H, s), 6.52(2H, d, J=8.8Hz), 7.16(1H, d, J=8.4Hz), 7.40(2H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, d, J=8.4Hz), 7.72-7.79(1H, m), 10.20(1

42

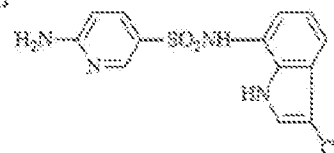
H, s), 11.40-11.59(1H, m)

【0207】実施例33

6-アミノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

【0208】

【化66】



【0209】実施例14の化合物2.48g (7.25ミリモル) とヨウ化リチウム67mg (5.07ミリモル) をエタノール25mlに加えた。液体アンモニア10mlを加えて封管中120 °Cで26時間加熱後、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物982mgを得た。

融点: 206-207 °C (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

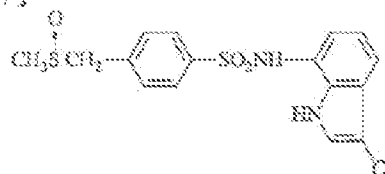
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.37(1H, d, J=8.8Hz), 6.83-6.94(1H, m), 6.88(2H, br s), 6.99(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, dd, J=7.9, 0.7Hz), 7.48(1H, d, J=2.7Hz), 7.56(1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.14(1H, d, J=2.4Hz), 9.76(1H, s), 10.92-11.03(1H, m)

【0210】実施例34

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルフィニルメチル)ベンゼンスルホンアミド

【0211】

【化67】



【0212】実施例15の化合物を実施例24と同様に酸化して表題化合物を得た。

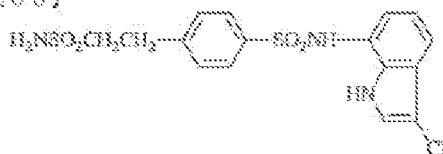
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.41(3H, s), 3.98(1H, d, J=12.0Hz), 4.18(1H, d, J=12.8Hz), 6.77(1H, d, J=7.5Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, d, J=7.9Hz), 7.43(2H, d, J=8.1Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.73(2H, d, J=8.1Hz), 10.01(1H, br s), 11.03(1H, br s)

【0213】実施例35

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(2-スルファモイルエチル)ベンゼンスルホンアミド

【0214】

【化68】



【0215】製造例11の化合物865mg(3.05ミリモル)と製造例2の化合物376mg(2.84ミリモル)を実施例1と同様に反応させ、処理して得られたN-((1H-インドール-7-イル)-4-((2-スルファモイルエチル)ベンゼンスルホンアミド)957mg 実施例2と同様に塩素化して表題化合物 980mgを得た。

融点: 217-219 °C (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

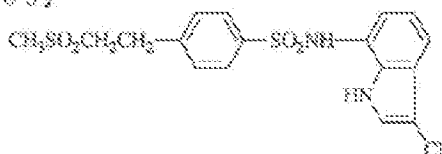
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.01-3.06(2H, s), 3.23-3.28(2H, s), 6.81(1H, dd, J=7.5, 0.37Hz), 6.88(2H, br s), 6.95(1H, dd, J=2.1, 7.5Hz), 7.24(1H, dd, J=7.8, 0.37Hz), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(1H, d, J=2.6Hz), 7.68(2H, d, J=8.2Hz), 9.99(1H, br s), 11.02(1H, br s)

【0216】実施例36

N-((3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-((2-((メチルスルホニル)エチル)ベンゼンスルホンアミド

【0217】

【化69】



【0218】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

融点: 180 °C付近より着色し始め、201-203 °Cで分解

(エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

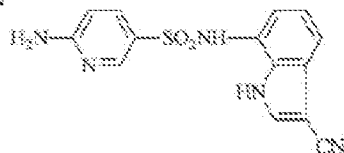
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.92(3H, s), 3.01-3.07(2H, s), 3.40-3.46(2H, s), 6.81(1H, d, J=7.3Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.24(1H, d, J=7.7Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(1H, d, J=2.7Hz), 7.68(2H, d, J=8.2Hz), 9.99(1H, br s), 11.08(1H, br s)

【0219】実施例37

6-アミノ-N-((3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

【0220】

【化70】



【0221】実施例18の化合物を実施例33と同様にしてアミノ化し、表題化合物を得た。

融点: 300 °C以上 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

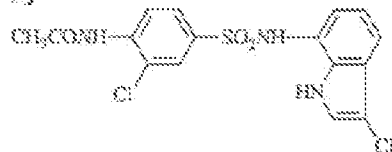
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.39(1H, d, J=9.0Hz), 6.88(1H, d, J=7.7Hz), 6.89(2H, s), 7.11(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.41(1H, dd, J=7.9, 0.7Hz), 7.55(1H, d, J=9.0, 2.6Hz), 8.12(1H, d, J=6.6Hz), 8.19(1H, s), 9.72-9.90(1H, br), 11.78-11.92(1H, s)

【0222】実施例38

4-アセトアミド-3-クロロ-N-((3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0223】

【化71】



20 【0224】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.14(3H, s), 6.77(1H, d, J=7.7Hz), 6.98(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.29(1H, d, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=2.7Hz), 7.64(1H, dd, J=8.6, 2.2Hz), 7.75(1H, d, J=2.2Hz), 8.04(1H, d, J=8.6Hz), 9.69(1H, br s), 10.04(1H, br s), 11.11(1H, br s)

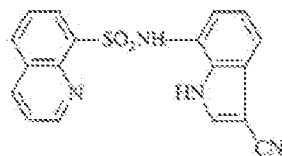
【0225】実施例39

N-((3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-8-キノリンスルホンアミド

30

【0226】

【化72】



【0227】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

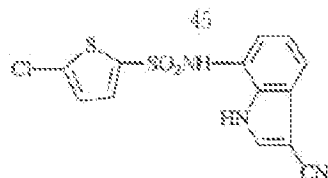
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.69(1H, d, J=7.5Hz), 6.89(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, d, J=8.1Hz), 7.69-7.74(2H, s), 8.21(1H, d, J=2.9Hz), 8.30(1H, dd, J=8.2, 1.3Hz), 8.35(1H, dd, J=7.4, 1.4Hz), 8.54(1H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 9.15(1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 10.64(1H, br s), 12.14(1H, br s)

【0228】実施例40

5-クロロ-N-((3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-チオフェンスルホンアミド

【0229】

【化73】



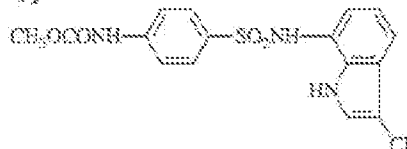
【0230】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.88(1H, ddd, J=7.7, 2.2, 0.73Hz), 7.16(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.20(1H, d, J=4.0Hz), 7.36(1H, d, J=4.2Hz), 7.51(1H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=3.1Hz), 10.42(1H, br s), 12.01(1H, br s)

【0231】実施例4.1

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メトキシカルボニルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

【0232】

【化74】



【0233】実施例3の化合物38mg (0.18ミリモル) のピリジン溶液 (1ml) にクロロ酢酸メチル 170mg (1.8ミリモル) を加え一晩室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物20mgを得た。

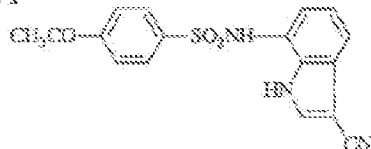
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 3.65(3H, s), 6.80(1H, d, J=7.7Hz), 6.93(1H, t, J=7.9Hz), 7.21(1H, dd, J=7.7, 0.37Hz), 7.45(1H, d, J=2.7Hz), 7.51(2H, d, J=9.0Hz), 7.63(2H, d, J=8.8Hz), 9.83(1H, br s), 10.07(1H, s), 10.97(1H, br s)

【0234】実施例4.2

4-アセチル-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0235】

【化75】



【0236】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.60(3H, s), 6.74(1H, d, J=7.7Hz), 7.05(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.42(1H, d, J=7.9Hz), 7.81-7.88(2H, m), 8.08-8.10(2H, m), 8.23(1H, s), 10.18-10.30(1H, br), 11.92-12.07(1H, m)

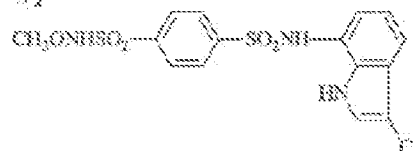
【0237】実施例4.3

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メトキシカルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

【化76】

【0238】

【化76】



【0239】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

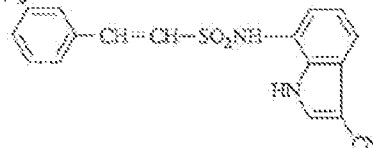
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 3.65(3H, s), 6.73(1H, d, J=7.6Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.50(1H, d, J=2.4Hz), 7.93(4H, s), 10.29(1H, br s), 10.76(1H, br s), 11.12(1H, br s)

【0240】実施例4.4

N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-メスチレンスルホンアミド

【0241】

【化77】



【0242】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

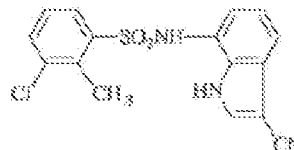
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 7.14-7.20(2H, m), 7.32(2H, s), 7.55-7.47(4H, m), 7.60-7.68(2H, m), 8.23(1H, s), 9.70-10.03(1H, br), 11.85-12.12(1H, br)

【0243】実施例4.5

3-クロロ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド

【0244】

【化78】



【0245】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

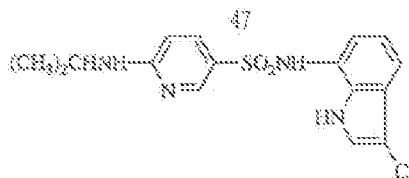
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.61(3H, s), 6.63(1H, d, J=7.7Hz), 7.04(1H, t, J=7.9Hz), 7.36(1H, dd, J=8.1, 7.9Hz), 7.42(1H, d, J=7.9Hz), 7.73(1H, dd, J=3.1, 1.1Hz), 7.77(1H, dd, J=8.0, 0.83Hz), 8.25(1H, d, J=3.1Hz), 10.37(1H, s), 11.99(1H, br s)

【0246】実施例4.6

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-イソプロピルアミノ-3-ピリジンスルホンアミド

【0247】

【化79】



【0248】実施例14の化合物 40mg (1.17 ミリモル) とイソプロピルアミン0.80ml (9.39 ミリモル) をジオキサン5mlに加え封管中 100℃で7.5時間加熱した。濃縮後、酢酸エチルに溶解し、希クエン酸水、飽和重曹水、水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残清をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 23mgを得た。

融点: 210℃付近から着色し始め、213-215℃で分解 (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)。

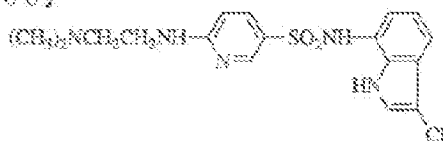
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.09(6H, d, J=6.6Hz), 3.90-4.08(1H, m), 6.39(1H, d, J=9.0Hz), 6.90-7.05(2H, m), 7.24(1H, d, J=7.9Hz), 7.33(1H, d, J=7.7Hz), 7.48(1H, d, J=2.4Hz), 7.54(1H, dd, J=9.0, 2.6Hz), 8.22(1H, d, J=2.6Hz), 9.65-9.84(1H, br), 10.88-11.04(1H, s)。

【0249】実施例47

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【0250】

【化80】



【0251】実施例14の化合物とN,N-ジメチルエチレンジアミンから実施例46と同様にして表題化合物を得た。

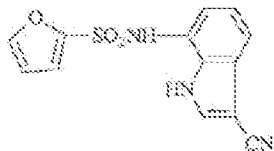
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.14(6H, s), 2.35(2H, t, J=6.6Hz), 3.24-3.44(2H, m), 6.43(1H, d, J=9.0Hz), 6.92(1H, d, J=7.7Hz), 6.99(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.22(1H, d, J=7.9Hz), 7.27-7.39(1H, m), 7.47(1H, d, J=2.4Hz), 7.54(1H, dd, J=9.0, 2.6Hz), 8.21(1H, d, J=2.6Hz), 10.91-11.03(1H, s)。

【0252】実施例48

N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-フランスルホンアミド

【0253】

【化81】



48

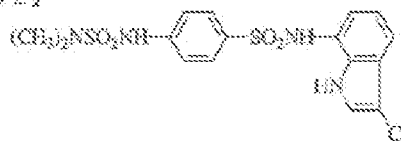
【0254】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.62(1H, ddd, J=3.7, 1.8, 0.37Hz), 6.78(1H, d, J=7.5Hz), 7.04(1H, d, J=3.5Hz), 7.12(1H, t, J=7.9Hz), 7.49(1H, d, J=8.1Hz), 7.99-8.00(1H, m), 8.23(1H, d, J=3.1Hz), 10.49(1H, br s), 12.04(1H, br s)。

【0255】実施例49

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[[2-(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ]ベンゼンスルホンアミド

【0256】

【化82】



【0257】実施例3の化合物とジメチルスルファモイルクロリドから実施例1と同様にして表題化合物を得た。

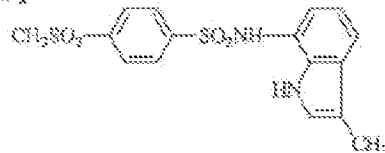
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.66(6H, s), 6.81(1H, d, J=7.7, 0.92Hz), 6.95(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 7.23(1H, d, J=8.1Hz), 7.47(1H, d, J=2.7Hz), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 10.98(1H, br s)。

【0258】実施例50

N-(3-メチル-1H-インドール-7-イル)-4-[[メチルスルホニル]ベンゼンスルホンアミド

【0259】

【化83】



【0260】3-ホルミル-7-ニトロ-1H-インドール 300mg (1.63ミリモル) の2-プロパノール懸濁液 (25ml) に水酸化ナトリウム 580mg (15.3ミリモル) と10%パラジウム炭素 150mgを加え、8時間還流した。反応系に水を加えた後、触媒を濾取した。濾液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。触媒を減圧留去し、残清をピリジン5mlに溶解した。これを4-[[メチルスルホニル]ベンゼンスルホニルクロリド 170mg (0.67ミリモル) と実施例1と同様に反応させ、処理し、表題化合物 149mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.12(3H, s), 3.24(3H, s), 6.69(1H, d, J=7.7Hz), 6.81(1H, t, J=7.7Hz), 7.06(1H, br s), 7.25(1H, d, J=7.8Hz), 7.95(2H, d, J=8.5Hz), 8.04(2H, d, J=8.2Hz), 10.14(1H, br s), 10.

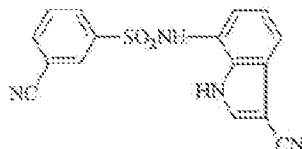
40(1H, br s)

【0261】実施例51

N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-
3-シアノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-
イル)ベンゼンスルホンアミド

【0262】

【化84】



【0263】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

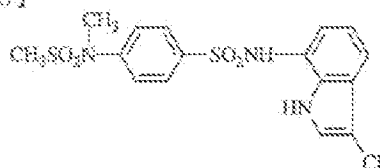
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.71(1H, d, J=7.2Hz), 7.09(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.49(1H, d, J=8.0Hz), 7.74(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.94(1H, d, J=8.0Hz), 8.11-8.14(2H, m), 8.23(1H, d, J=2.8Hz), 10.20(1H, br s), 12.05(1H, br s)

【0264】実施例52

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
-(N-メチルメタンスルホンアミド)ベンゼンスルホ
ンアミド

【0265】

【化85】



【0266】実施例1および2と同様にして表題化合物
 を得た。

融点: 199-201℃(分解) (エタノール-n-ヘキサン
 から再結晶)

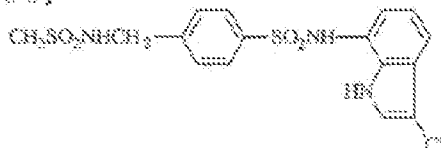
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.99(3H, s), 3.24(3H, s), 6.83(1H, dd, J=7.7, 0.37Hz), 6.96(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.26(1H, dd, J=7.9, 0.55Hz), 7.48(1H, d, J=2.7Hz), 7.50-7.54(2H, m), 7.72-7.76(2H, m), 10.04(1H, br s), 11.02(1H, br s)

【0267】実施例53

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
-(メタンスルホンアミド)メチル)ベンゼンスルホ
ンアミド

【0268】

【化86】



【0269】実施例1および2と同様にして表題化合物
 を得た。

を得た。

融点: 180℃付近より着色し始め、189-191℃で分解
 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

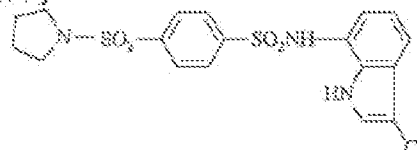
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.81(3H, s), 4.19(2H, d, J=6.0Hz), 6.79(1H, d, J=7.7Hz), 6.94(1H, dd, J=7.6, 7.7Hz), 7.24(1H, d, J=7.9Hz), 7.47(2H, d, J=2.8Hz), 7.47-7.49(1H, m), 7.64(1H, t, J=6.4Hz), 7.72(2H, d, J=8.4Hz), 10.00(1H, s), 11.03(1H, br s)

【0270】実施例54

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
-(1-ピロリジニルスルホニル)ベンゼンスルホ
ンアミド

【0271】

【化87】



【0272】4-(1-ピロリジニルスルホニル)ベン
 ゼンスルホニルクロリドと製造例10の化合物から実施
 例1と同様にして表題化合物を得た。

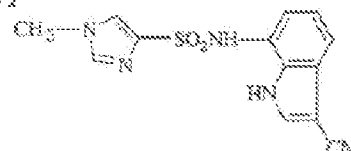
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.55-1.59(4H, m), 2.07-3.11(4H, m), 6.71(1H, d, J=7.6Hz), 6.95(1H, ddd, J=8.2, 7.4, 1.2Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.46(1H, d, J=2.4Hz), 7.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.92(2H, d, J=8.4Hz), 10.18(1H, br s), 11.03(1H, br s)

【0273】実施例55

N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-1-
メチル-4-イミダゾールスルホンアミド

【0274】

【化88】



【0275】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

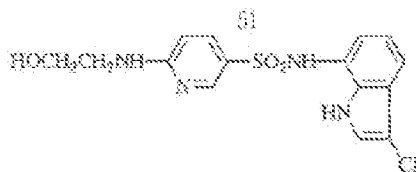
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.61(3H, s), 7.00(1H, d, J=7.7, 0.92Hz), 7.07(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.35(1H, d, J=7.9Hz), 7.75-7.76(2H, m), 8.10(1H, d, J=3.1Hz), 10.03(1H, br s), 11.92(1H, br s)

【0276】実施例56

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-
-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-3-ピリジン
スルホンアミド

【0277】

【化89】



【0278】実施例14の化合物と2-アミノエタノールから実施例46と同様にして表題化合物を得た。

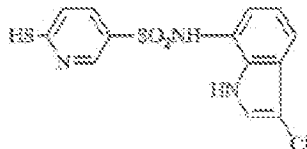
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 3.24-3.40(2H, m), 3.42-3.52(2H, m), 4.66-4.77(1H, m), 6.48(1H, d, J=9.5Hz), 6.92(1H, d, J=7.7Hz), 7.00(1H, t, J=7.7Hz), 7.24(1H, d, J=7.7Hz), 7.40-7.62(2H, m), 7.48(1H, d, J=2.2Hz), 8.22(1H, d, J=2.6Hz), 9.63-9.90(1H, br), 10.90-11.07(1H, m)

【0279】実施例57

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-メルカプト-3-ピリジンスルホンアミド

【0280】

【化90】



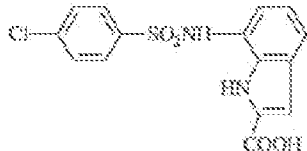
【0281】実施例14の化合物 940mg (0.99ミリモル)とチオウレア 151mg (1.98ミリモル)をエタノール 5mlに加え、2時間加熱還流した。濃縮後、残渣に水 1.6mlと炭酸ナトリウム 57mgを加え、室温で10分間攪拌した。水酸化ナトリウム 85mgを加え、さらに10分間攪拌後、不溶物を濾去した。炭酸酸性にして生じた沈澱を濾取し、水洗後、テトラヒドロフランに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 121mgを得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.84(1H, d, J=7.6Hz), 7.03(1H, t, J=7.6Hz), 7.28(1H, d, J=9.2Hz), 7.31(1H, d, J=7.6Hz), 7.44(1H, dd, J=9.2, 2.4Hz), 7.48(1H, d, J=2.6Hz), 7.68(1H, d, J=2.4Hz), 9.58-9.80(1H, br), 11.08-11.19(1H, m)

【0282】実施例58

7-(4-クロロベンゼンスルホンアミド)-1H-インドール-2-カルボン酸

【0283】

【化91】



【0284】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.65(1H, d, J=7.6Hz), 6.87(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.00(1H, s), 7.26(1H, d, 50

52

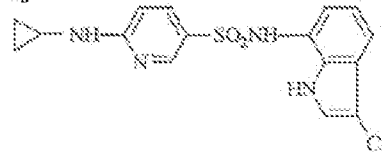
J=8.0Hz), 7.56-7.65(2H, m), 7.68-7.77(2H, m), 9.6-10.00(1H, br), 11.40-11.74(1H, br)

【0285】実施例59

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-シクロプロピルアミノ-3-ピリジンスルホンアミド

【0286】

【化92】



【0287】実施例46と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 228℃付近から着色し始め、233.5-235℃で分解 (酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶)

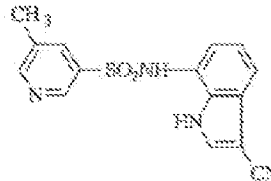
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 0.36-0.46(2H, m), 0.63-0.75(2H, m), 2.44-2.64(1H, m), 6.45-6.64(1H, m), 6.93(1H, d, J=7.7Hz), 7.00(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.24(1H, d, J=7.9Hz), 7.49(1H, d, J=2.7Hz), 7.57-7.73(2H, m), 8.23(1H, d, J=2.6Hz), 9.68-9.90(1H, br), 10.92-11.04(1H, m)

【0288】実施例60

N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-5-メチル-3-ピリジンスルホンアミド

【0289】

【化93】



【0290】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 288℃付近から徐々に分解 (エタノール-*n*-ヘキサンから再結晶)

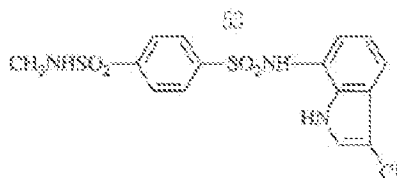
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.33(3H, s), 6.75(1H, d, J=7.7Hz), 7.09(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.48(1H, d, J=7.9Hz), 7.87-7.91(1H, m), 8.22(1H, d, J=8.1Hz), 8.54-8.67(2H, m), 10.28(1H, br s), 11.95-12.08(1H, m)

【0291】実施例61

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(*N*-メチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

【0292】

【化94】



【0293】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

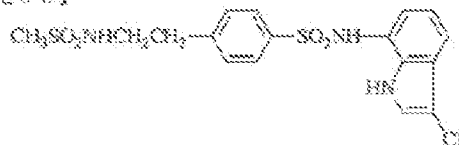
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.39(3H, d, J=5.2Hz), 6.71(1H, dd, J=7.9, 2.0Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.48(1H, d, J=2.8Hz), 7.63(1H, q, J=4.9Hz), 7.87-7.93(4H, m), 10.20(1H, br s), 11.08(1H, br s)

【0294】実施例02

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[[2-(メタンスルホンアミド)エチル]ベンゼンスルホンアミド

【0295】

【化95】



【0296】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

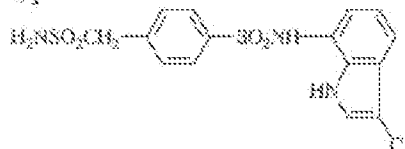
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.73-2.81(5H, m), 3.13-3.19(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.7Hz), 6.95(1H, dd, J=8.1, 7.7Hz), 7.09(1H, t, J=5.9Hz), 7.24(1H, d, J=8.1Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.7Hz), 7.68(2H, d, J=8.4Hz), 9.97(1H, br s), 11.02(1H, br s)

【0297】実施例63

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[(スルファモイルメチル)ベンゼンスルホンアミド]

【0298】

【化96】



【0299】製造例6の化合物 320mg (1.44ミリモル)と製造例2の化合物 150mg (1.2ミリモル)を実施例1と同様に反応させ、処理し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-[(スルファモイルメチル)ベンゼンスルホンアミド] 233mgを得た。これを実施例2と同様にして塩素化し、表題化合物 160mgを得た。

融点: 237-238.5℃ (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 4.33(2H, s), 6.84(1H, d, J=7.7Hz), 6.96(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.27(1H, d, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=2.7Hz), 7.73-7.80(2H, m), 7.86-7.93(2H, m), 9.59-9.73(1H, br s), 10.02-10.18(1H, br s), 10.15(1H, s), 11.03-11.12(1H, m)

54

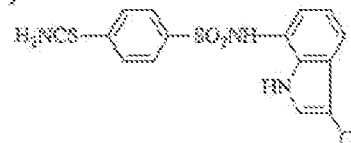
d, J=7.7, 0.73Hz), 6.93(2H, s), 6.92-6.97(1H, m), 7.24(1H, dd, J=7.9, 0.37Hz), 7.48(1H, d, J=2.7Hz), 7.48-7.52(2H, m), 7.75-7.79(2H, m), 10.08(1H, br s), 11.04(1H, br s)

【0300】実施例64

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-チオカルバモイルベンゼンスルホンアミド

【0301】

【化97】



【0302】実施例10の化合物 400mg (1.21ミリモル)をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、トリエチルアミン 0.5mlを加えた。溶液60-70℃で硫化水素を45分間通じた。濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、希塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 355mgを得た。融点: 223-225℃ (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

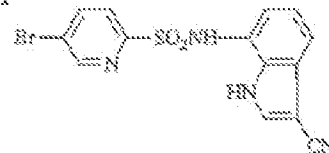
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.81(1H, d, J=7.7Hz), 6.96(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.27(1H, d, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=2.7Hz), 7.73-7.80(2H, m), 7.86-7.93(2H, m), 9.59-9.73(1H, br s), 10.02-10.18(1H, br s), 10.15(1H, s), 11.03-11.12(1H, m)

【0303】実施例65

5-ブromo-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-ピリジンスルホンアミド

【0304】

【化98】



【0305】実施例1と同様にして表題化合物を得た。融点: 245.5-246.5℃ (分解) (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.82(1H, d, J=7.7Hz), 7.07(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.44(1H, d, J=7.9Hz), 7.80(1H, d, J=8.2Hz), 8.23(1H, d, J=2.2Hz), 8.29(1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 8.92(1H, d, J=2.2Hz), 10.42-10.67(1H, br), 11.93-12.08(1H, m)

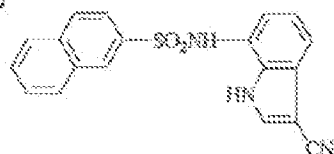
【0306】実施例66

N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-ナフタレンスルホンアミド

【0307】

55

【化99】



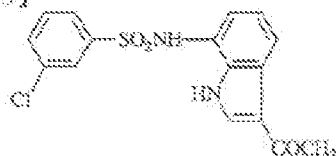
【0308】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.74(1H, dd, J=7.6, 2.8Hz), 7.00(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.39(1H, dd, J=8.0, 0.6Hz), 7.61-7.72(2H, m), 7.80(1H, dd, J=8.6, 1.9Hz), 8.01(1H, d, J=8.1Hz), 8.08(1H, s), 8.10(1H, s), 8.21(1H, d, J=2.9Hz), 8.34(1H, d, J=1.6Hz), 10.23(1H, br s), 12.01(1H, br s)

【0309】実施例67

N-(3-アセチル-1H-インドール-7-イル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド

【0310】

【化100】



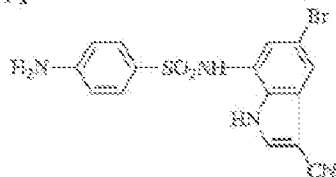
【0311】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.44(3H, s), 6.65(1H, d, J=7.5Hz), 7.01(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.53-7.63(2H, m), 7.69-7.73(2H, m), 8.01(1H, dd, J=8.1, 0.73Hz), 8.26(1H, d, J=2.9Hz), 10.10(1H, s), 11.75(1H, br s)

【0312】実施例68

4-アミノ-N-(5-ブromo-3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0313】

【化101】



【0314】4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドと製造例14の化合物から実施例1と同様にして得られたN-(5-ブromo-3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドを酸化白金存在下常温常圧で水素添加し、表題化合物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.07(2H, br s), 6.52(2H, d, J=8.4Hz), 6.97-6.99(1H, m), 7.36(2H, dd, J=8.7, 1.6Hz), 7.51(1H, br s), 8.25(1H, s), 9.93(1H, d, J=6.5Hz), 11.97(1H, br s)

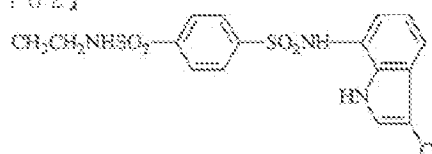
56

【0315】実施例69

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-エチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

【0316】

【化102】



【0317】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

融点 : 213-215℃ (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

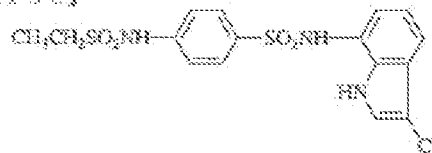
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 0.90(3H, t, J=7.2Hz), 2.76(2H, dq, J=5.8Hz, Jq=7.2Hz), 6.70(1H, d, J=7.4Hz), 6.95(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.29(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.78(1H, t, J=5.6Hz), 7.90(4H, s), 10.18(1H, br s), 11.06(1H, br s)

【0318】実施例70

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(エタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド

【0319】

【化103】



【0320】実施例4と同様にして表題化合物を得た。
 融点 : 214-215℃ (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

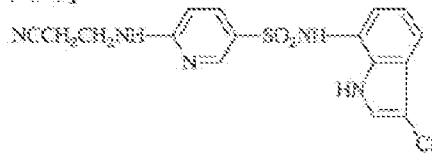
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 1.14(3H, t, J=7.3Hz), 3.16(2H, q, J=7.3Hz), 6.82(1H, d, J=7.5Hz), 6.96(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.24(1H, d, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=2.6Hz), 7.66(2H, d, J=8.8Hz), 9.90(1H, br s), 10.37(1H, br s), 10.96(1H, br s)

【0321】実施例71

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-(2-シアノエチル)アミノ-3-ピリジンスルホンアミド

【0322】

【化104】



50

57

【0323】実施例46と同様にして表題化合物を得た。

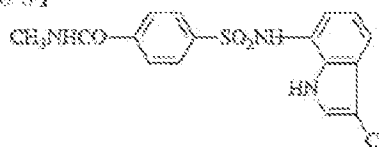
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.72(2H, t, J=6.4Hz), 3.46-3.55(2H, m), 6.53(1H, d, J=9.0Hz), 6.90(1H, d, J=7.7Hz), 6.99(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.6Hz), 7.61(1H, dd, J=6.0, 2.4Hz), 7.78-7.87(1H, m), 8.25(1H, d, J=2.4Hz), 9.70-9.95(1H, br), 10.92-11.04(1H, m)

【0324】実施例72

N-((3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
(N-メチルカルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

【0325】

【化105】



【0326】実施例9の化合物 533mg (1.68ミリモル) をジメチルホルムアミド 5 ml とジメチルスルホキシド 2.5 ml の混液に溶解し、メチルアミン塩酸塩 171mg (2.53ミリモル)、トリエチルアミン 705 μl (5.06ミリモル) を加えた。ジフェニルホスホリルアジド 436 μl (2.02ミリモル) を加えて室温で一晩撹拌後濃縮した。酢酸エチルで抽出し、希塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-((1H-インドール-7-イル)-4-((N-メチルカルバモイル)ベンゼンスルホンアミド 465mg を得た。これを実施例2と同様に塩素化し、表題化合物 413mg を得た。融点: 252-253 °C (分解) (エタノール-*n*-ヘキサンから再結晶)

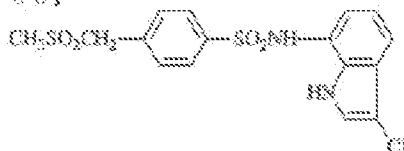
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.76(2H, d, J=4.6Hz), 6.74(1H, d, J=7.7Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.27(1H, d, J=7.9Hz), 7.49(1H, d, J=2.7Hz), 7.76-7.83(2H, m), 7.87-7.94(2H, m), 8.61(1H, q, J=4.6Hz), 10.10(1H, s), 11.03-11.13(1H, m)

【0327】実施例73

N-((3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
(メチルスルホニルメチル)ベンゼンスルホンアミド

【0328】

【化106】



【0329】実施例24の化合物 510mg を30%過酸化水素水により実施例23と同様に酸化して表題化合物 307mg を得た。

58

融点: 225°C付近より褐色し始め、235°C付近から徐々に分解 (エタノール-*n*-ヘキサンから再結晶)

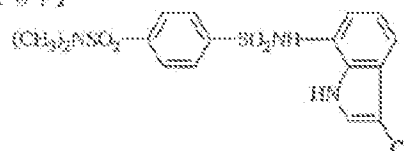
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.88(2H, s), 4.57(2H, s), 6.77(1H, d, J=7.6Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.7Hz), 7.51-7.58(2H, m), 7.73-7.78(2H, m), 10.05(1H, br s), 11.04(1H, br s)

【0330】実施例74

N-((3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
(N,N-ジメチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

【0331】

【化107】



【0332】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

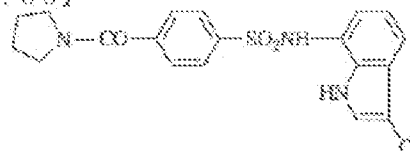
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.67(6H, s), 6.71(1H, d, J=7.4, 0.6Hz), 6.97(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.86(2H, d, J=8.4Hz), 7.91(2H, d, J=8.4Hz), 10.19(1H, br s), 11.04(1H, br s)

【0333】実施例75

N-((3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
(1-ピロリジニルカルボニル)ベンゼンスルホンアミド

【0334】

【化108】



【0335】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

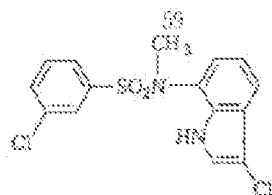
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 1.79(2H, dt, Jd=12.8Hz, Jt=6.4Hz), 1.85(2H, dt, Jd=12.6Hz, Jt=6.8Hz), 3.22(2H, t, J=6.4Hz), 3.44(2H, t, J=6.8Hz), 6.78(1H, d, J=7.2Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.2Hz), 7.28(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.0Hz), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 10.06(1H, br s), 11.01(1H, br s)

【0336】実施例76

3-クロロ-N-((3-クロロ-1H-インドール-7-
イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

【0337】

【化109】



【0338】実施例7の化合物 120mg (0.352 ミリモル) をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、水酸化ナトリウム (60%) 19.2mg (0.479 ミリモル) を加えた。室温で30分間攪拌後ヨウ化メチル50μl (0.482 ミリモル) を加えた。2時間後水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物87mgを得た。

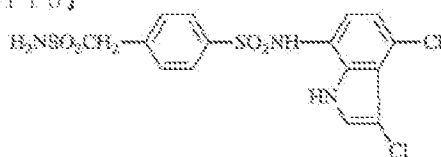
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 3.26(3H, s), 6.51(1H, d, $J=7.6$, 0.6Hz), 7.00(1H, dd, $J=7.9$, 7.7Hz), 7.47(1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.53(1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.54-7.59(2H, m), 7.65(1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.84(1H, ddd, $J=8.1$, 7.1, 1.1Hz), 11.52(1H, br s)

【0339】実施例77

N-(3,4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド

【0340】

【化110】



【0341】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
融点: 297℃付近から徐々に分解 (エタノール- n -ヘキサンから再結晶)

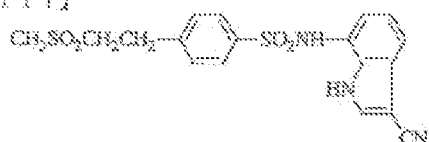
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 4.34(2H, s), 6.72(1H, d, $J=8.1$ Hz), 6.93(2H, s), 6.94(1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.51(2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.57(1H, dd, $J=2.7$, 9.55Hz), 7.75(2H, d, $J=8.2$ Hz), 10.10(1H, br s), 11.44(1H, br s)

【0342】実施例78

N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-(2-(メチルスルホニル)エチル)ベンゼンスルホンアミド

【0343】

【化111】



【0344】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

60

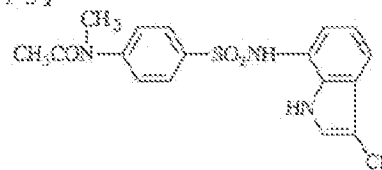
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 2.94(3H, s), 3.03-3.08(2H, m), 3.42-3.47(2H, m), 6.77(1H, dd, $J=7.7$, 0.37Hz), 7.05(1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.41(1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.46(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.66(2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.20(1H, s), 10.09(1H, br s), 11.92(1H, br s)

【0345】実施例79

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルピコリル)ベンゼンスルホンアミド

【0346】

【化112】



【0347】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

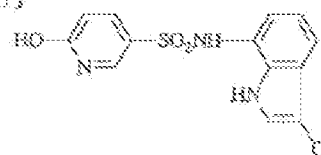
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.64(3H, br s), 3.16(3H, s), 6.81(1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.96(1H, dd, $J=8.0$, 7.6Hz), 7.27(1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.45-7.49(2H, m), 7.47(1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.70-7.75(2H, m), 10.02(1H, br s), 11.01(1H, br s)

【0348】実施例80

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-ヒドロキシ-3-ピリジンスルホンアミド

【0349】

【化113】



【0350】氷冷下氷酢酸2mlに実施例33の化合物100mg (0.31ミリモル) を溶かした液に、亜硝酸ナトリウム32mg (0.46ミリモル) の水溶液1mlを滴下して加えた。1時間攪拌後、重曹水を加えてpH約8にし、さらに10分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物54mgを得た。
融点: 244-245℃ (分解) (酢酸エチル- n -ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) : 6.29(1H, d, $J=9.5$ Hz), 6.88(1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.04(1H, dd, $J=7.9$, 7.7Hz), 7.32(1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.50(1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.58(1H, dd, $J=9.5$, 3.1Hz), 7.64(1H, d, $J=3.1$ Hz), 9.76-9.94(1H, br), 11.01-11.13(1H, m), 11.98-12.15(1H, br)

【0351】実施例81

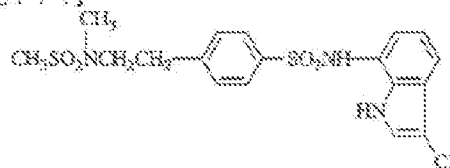
N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(2-(N-メチルピコリル)エチル)

6)

ベンゼンスルホンアミド

【0352】

【化114】



【0353】実施例1および2と同様にして表題化合物 10
を得た。

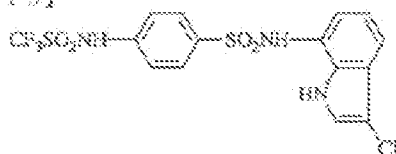
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.69(3H, s), 2.76(3H, s), 2.86(2H, t, J=7.5Hz), 3.26(2H, t, J=7.5Hz), 6.78(1H, dd, J=7.4, 0.55Hz), 6.94(1H, t, J=7.7Hz), 7.24(1H, dd, J=7.7, 0.37Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.6Hz), 7.56(2H, d, J=8.2Hz), 9.94(1H, br s), 11.02(1H, br s)

【0354】実施例8.2

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
-(トリフルオロメタンスルホンアミド)ベンゼンスル
ホニアミド 20

【0355】

【化115】



【0356】実施例3の化合物62mg(0.19ミリモル)の
ピリジン溶液(5ml)に0℃でトリフルオロメタンスルホ
ン酸無水物 128μl(0.76ミリモル)を加え、そのまま終
夜攪拌した。減圧下に反応液を濃縮し、pH7 のリン酸緩
衝液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄
し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去
し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表
題化合物20mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.79(1H, d, J=7.7Hz), 6.
94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.16(2H, d, J=8.6Hz), 7.
23(1H, d, J=7.9Hz), 7.46(1H, d, J=2.7Hz), 7.58(2H,
d, J=8.1Hz), 9.84(1H, br s), 10.98(1H, br s)

【0357】実施例8.3

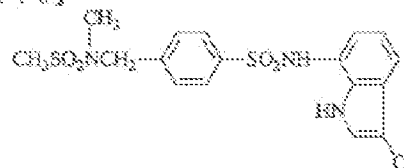
N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-*

92

*-「(N-メチルメタンスルホンアミド)メチル」ベン
ゼンスルホンアミド

【0358】

【化116】



【0359】実施例1および2と同様にして表題化合物
を得た。

融点 : 200.5-202℃ (エタノールから再結晶)

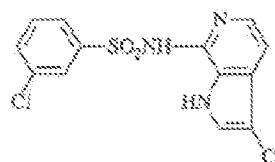
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 2.63(3H, s), 2.94(3H, s), 4.27(2H, s), 6.80(1H, d, J=7.3Hz), 6.95(1H, d, J=8.1, 7.5Hz), 7.25(1H, d, J=7.9Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.47(1H, d, J=2.7Hz), 7.74(2H, d, J=8.2Hz), 10.00(1H, s), 11.00(1H, br s)

実施例8.4

3-クロロ-N-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-
-c]ピリジン-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0360】

【化117】



【0361】2-プロモ-3-ニトロピリジンから製造
例1と同様にして合成した7-プロモ-1H-ピロロ
[2,3-c]ピリジン600mg(3.05ミリモル)、銅粉19
4mg および塩化第一銅 603mgを濃アンモニア水84mlに加
え、封管中120℃で1.5時間加熱後、処理し、7-アミ
ノ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン170mgを得
た。これを実施例1および2と同様に反応、処理し、表
題化合物57mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm) : 6.93(1H, d, J=6.6Hz),
7.45(1H, dd, J=6.6, 5.8Hz), 7.53(1H, dd, J=8.0, 7.
6Hz), 7.61(1H, d, J=7.6Hz), 7.73(1H, d, J=2.8Hz),
7.85(1H, d, J=8.0Hz), 7.96(1H, d, J=1.2Hz), 11.90-
12.10(1H, m), 12.72(1H, br s)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁸

A61K 31/635

C07D 209/08

206/12

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

8217-4C

8217-4C

209/42	8217-40
231/56	Z
401/12	209
403/12	209
405/12	209
409/12	209
471/04	104
	108 X

//(C O 7 D 401/12
209:04
213:00)
(C O 7 D 403/12
209:04
233:84)
(C O 7 D 405/12
209:04
307:64)
(C O 7 D 409/12
209:04
353:34)

(72)発明者 杉 直子
茨城県つくば市稲荷前9-7、つくばね第
二寮110号
(72)発明者 長洲 親忠
茨城県土浦市永園352-17

(72)発明者 小澤 陽一
茨城県つくば市上広岡576-10、サンヴィ
レッジ山田 A-101
(72)発明者 小柳 望
茨城県つくば市東光台1-10-5
(72)発明者 紀藤 恭輔
茨城県つくば市東光台1-10-8